

# ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

---

Ю. К. Купчинскас, Б. И. Васильяускас,  
В. В. Кемпинскас



Ю. К. Киреев  
Б. И. Васильев  
В. Б. Кемп

# ПОБОЧНО ДЕЙСТВИЕ

Под редакцией



МО



Ю. К. Купчинскас,

Б. И. Василяускас,

В. В. Кемпинскас

# ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

Под редакцией проф. Ю. К. Купчинскаса



МОСКВА «МЕДИЦИНА» 1972



Монография посвящена вопросам, связанным с побочным действием лекарств, применяемых при заболеваниях внутренних органов. Большое внимание уделяется также медикаментозной аллергии, вопросам патогенеза и семиотики. Описываются аллергические реакции, новые методы диагностики, лечения и профилактики аллергических заболеваний. Отдельно излагаются токсические проявления, осложнения, вызванные несовместимостью медикаментов, синдром отмены и др.

Книга предназначена для научных работников, аллергологов и врачей всех специальностей.

До  
скас  
органи  
заслу  
в лито  
медич  
версит  
болезн  
риж, г  
запсон  
тил в  
Пос  
ему пр  
ду — п



## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие . . . . .	5
Классификация побочного действия лекарств. Ю. К. Купчинскас . .	7
<b>Лекарственная аллергия . . . . .</b>	<b>19</b>
Распространение лекарственной аллергии. Ю. К. Купчинскас, Б. И. Васи- ляускас . . . . .	19
Антигены. Ю. К. Купчинскас, В. В. Кемпинскас . . . . .	21
Антитела. Ю. К. Купчинскас . . . . .	31
Клеточный иммунитет. Ю. К. Купчинскас . . . . .	32
Местная клеточная реакция. Ю. К. Купчинскас . . . . .	34
Методы исследования клеточного иммунитета. Ю. К. Купчинскас . . . . .	38
Исследование местной лейкоцитарной реакции в мокроте. Ю. К. Куп- чинскас . . . . .	40
Феномен местной эозинофилии. Ю. К. Купчинскас . . . . .	42
Роль центральной нервной системы в развитии аллергии. Ю. К. Куп- чинскас . . . . .	48
Нарушения функции эндокринной системы. Б. И. Василяускас . . . . .	51
Патология органов пищеварения. Б. И. Василяускас . . . . .	54
Аллергические заболевания и эндогенная сенсibilизация. Б. И. Ва- силяускас . . . . .	56
Врожденная и наследственная склонность. Б. И. Василяускас . . . . .	56
Возраст и пол. Б. И. Василяускас . . . . .	58
Питание, профессия. Б. И. Василяускас . . . . .	60
Значение сезонности в развитии аллергических заболеваний. Б. И. Василяускас . . . . .	61
<b>Некоторые факторы, влияющие на локализацию аллергического про- цесса. Ю. К. Купчинскас . . . . .</b>	<b>63</b>
Некоторые общие особенности клиники лекарственной аллергии . . . . .	67
Клинические проявления. Ю. К. Купчинскас, Б. И. Василяускас . . . . .	67
Исследование крови. Ю. К. Купчинскас, Б. И. Василяускас . . . . .	70
Изменение реактивности. Ю. К. Купчинскас . . . . .	77
Развитие и течение аллергических проявлений. Ю. К. Купчинскас . . . . .	78
Состояние сенсibilизации. Ю. К. Купчинскас . . . . .	84
Феномен неспецифической повышенной чувствительности кожи. Ю. К. Купчинскас . . . . .	87
Диагностика и классификация лекарственной аллергии. Ю. К. Куп- чинскас . . . . .	94
Диагностические пробы . . . . .	94
Кожные пробы . . . . .	94
Диагностика лекарственной сенсibilизации . . . . .	112
Диагностика аллергических проявлений . . . . .	116
	381



Классификация лекарственной аллергии . . . . .	118
Лечение и профилактика. Ю. К. Купчинскас, Б. И. Василяускас . . . . .	125
Общие принципы лечения . . . . .	125
Профилактика медикаментозной аллергии . . . . .	146
<b>Аллергические поражения отдельных органов и систем . . . . .</b>	<b>154</b>
Поражения кожи и слизистых оболочек. Б. И. Василяускас . . . . .	154
Крапивница и ангионевротический отек Квинке . . . . .	154
Узловатая и многоформная экссудативная эритема . . . . .	158
Геморрагический васкулит . . . . .	160
Эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) . . . . .	160
Фиксированные дерматиты . . . . .	163
Контактное поражение кожи и слизистых оболочек . . . . .	165
Феномен Артюса — Сахарова . . . . .	168
Лечение аллергических поражений кожи и слизистых оболочек . . . . .	171
Изменения в дыхательной системе. Б. И. Василяускас . . . . .	172
Аллергические реакции в верхних дыхательных путях . . . . .	172
Бронхиальная астма и астматический бронхит . . . . .	173
Эозинофильный инфильтрат легких (эозинофильная пневмония) . . . . .	176
Другие изменения в дыхательной системе . . . . .	178
Лечение аллергических изменений дыхательной системы . . . . .	181
Изменения в сердечно-сосудистой системе. Ю. К. Купчинскас, Б. И. Василяускас . . . . .	182
Перикардит . . . . .	182
Миокардит . . . . .	183
Синдром коронарной болезни . . . . .	185
Поражения типа коллагенозов . . . . .	188
Сочетание аллергии с гипертонией . . . . .	189
Лечение при поражениях сердечно-сосудистой системы . . . . .	192
Изменения органов пищеварения. Б. И. Василяускас . . . . .	192
Изменения в ротовой полости . . . . .	192
Гастрит . . . . .	193
Энтероколит . . . . .	195
Острые псевдохирургические синдромы аллергии кишечника . . . . .	197
Лечение при поражениях органов пищеварения . . . . .	199
Изменения в печени, желчных протоках и поджелудочной железе. Б. И. Василяускас . . . . .	199
Гепатит и цирроз печени . . . . .	199
Острая желтая дистрофия печени . . . . .	202
Изменения в желчном пузыре и желчных протоках . . . . .	203
Панкреатит . . . . .	203
Изменения в мочеполовой системе. Б. И. Василяускас . . . . .	204
Изменения почек . . . . .	204
Изменения мочевого пузыря и мочевыводящих путей . . . . .	205
Изменения в половых органах . . . . .	206
Лечение поражений мочеполовой системы . . . . .	208
Изменения в нервной системе и психике. Б. И. Василяускас . . . . .	208
Менингит, энцефалопатия и энцефалит . . . . .	208
Невралгии и периферические невриты . . . . .	210
Нарушения психики . . . . .	211
Лечение повреждений нервной системы и психики . . . . .	212
Изменения в крови. Б. И. Василяускас . . . . .	212
Лейкемоидная реакция и острый лейкоз . . . . .	212
Лейкопения и агранулоцитоз . . . . .	213
Анемия . . . . .	215
Изменения числа тромбоцитов . . . . .	215
Панцитопения и панмиелофтиз . . . . .	216
Лечение при поражении крови . . . . .	219



Анафилактические реакции и шок. Ю. К. Купчинскас, Б. И. Васи- ляускас . . . . .	220
Лечение больных анафилактическим шоком. Б. И. Василяускас . . . . .	226
Реакция типа сывороточной болезни и псевдосепсис. Б. И. Василя- ускас . . . . .	229
Побочные действия лекарств неаллергической природы . . . . .	232
Метаболические и токсические осложнения. В. В. Кемпинскас . . . . .	232
Кожа . . . . .	237
Органы дыхания . . . . .	240
Органы кровообращения . . . . .	241
Органы пищеварения . . . . .	245
Почки и водно-солевой обмен . . . . .	251
Нервная система и психические процессы . . . . .	257
Органы зрения и слуха . . . . .	263
Эндокринные железы . . . . .	266
Кровь и кроветворение . . . . .	269
Фармакогенетические осложнения. В. В. Кемпинскас . . . . .	272
Энзимопатии . . . . .	273
Гемолитические и метгемоглобинемические кризы . . . . .	276
Тератогенез . . . . .	279
Канцерогенез . . . . .	285
Осложнения по несовместимости. В. В. Кемпинскас . . . . .	294
Инфекционные осложнения. В. В. Кемпинскас . . . . .	307
Чувствительность и изменчивость микроорганизмов . . . . .	312
Дисбактериоз, суперинфекция, госпитализм . . . . .	316
Кандидамикоз . . . . .	330
Профилактика инфекционных осложнений . . . . .	332
Побочное действие лекарств неврогенного происхождения. Ю. К. Куп- чинскас . . . . .	339
Осложнения, вызванные прекращением дачи лекарств. Ю. К. Куп- чинскас . . . . .	343
Синдром отмены . . . . .	343
Синдром отмены при кортикостероидной терапии . . . . .	343
Хронический синдром отмены или хроническая недостаточность надпочечников . . . . .	345
Синдром отмены при лечении антикоагулянтами . . . . .	346
Синдром абстиненции . . . . .	348
Некоторые вопросы профилактики побочного действия лекарств. Ю. К. Купчинскас . . . . .	352
Литература . . . . .	364





Доктор медицинских наук проф. Иозас Казевич Купчинскас (1906—1971), ученый и педагог высокой эрудиции, врач, организатор высшей школы, видный общественный деятель, заслуженный деятель науки Литовской ССР, родился в 1906 г. в литовской крестьянской семье. В 1933 г. с отличием окончил медицинский факультет Каунасского государственного университета и был назначен ассистентом кафедры внутренних болезней, а в 1934 г. направлен на усовершенствование в Париж, где у члена Медицинской академии профессора Ф. Венгансон подготовил докторскую диссертацию, которую защитил в 1937 г.

После установления Советской власти в Литве в 1940 г. ему присуждено ученое звание доцента, а в следующем году — профессора.



Во время гитлеровской оккупации проф. Ю. К. Купчинскас был исключен из университета и работал в туберкулезном санатории Вильнюса. После освобождения Литовской ССР он вернулся в Каунасский университет и был назначен заведующим кафедрой внутренних болезней и проректором по научной части. В 1946 г. ему доверили пост ректора университета. В 1951 г. после реорганизации университета Ю. К. Купчинскас становится первым директором Каунасского медицинского института. С 1953 г. до последних дней своей жизни он руководил кафедрой факультетской терапии.

Ю. К. Купчинскас был крупным терапевтом-ревматологом и аллергологом. Ему принадлежит 13 монографий и 350 других научных работ, опубликованных в отечественной и зарубежной печати. Он является автором ряда оригинальных методик лечения и диагностики, одним из пионеров исследования вопросов аутоаллергии и медикаментозной аллергии в нашей стране.

За работы в области ревматологии в 1966 г. ему была присуждена республиканская премия. Ю. К. Купчинскас принимал активное участие в 26 международных, всесоюзных и 56 межреспубликанских конференциях. Ю. К. Купчинскас оставил не только большое научное наследие, он воспитал большую армию научных работников, среди которых 6 докторов и 32 кандидата медицинских наук.

Ю. К. Купчинскас был членом комиссии экспертов Международного центра ревматологической кибернетики в Италии, сопредседателем редакционного отдела Главной редакции БМЭ, членом редколлегии журналов «Клиническая медицина», «Вопросы ревматизма», «Свейкатос Апсауга» (Здравоохранение) и ряда других научных журналов. Долгие годы он был председателем Республиканского научного общества ревматологов, научного общества терапевтов г. Каунаса, членом Всесоюзной и председателем Республиканской проблемной комиссии по изучению ревматизма и заболеваний суставов. Партия и правительство достойно оценили деятельность Ю. К. Купчинскаса: он был награжден двумя орденами Трудового Красного Знамени, орденом Знак Почета и медалями. В 1961 г. ему было присуждено звание заслуженного деятеля науки Литовской ССР.

Вся научно-трудовая деятельность и жизнь Ю. К. Купчинскаса являются ярким примером безграничной преданности долгу, самозабвенного служения науке и человеку.



## ПРЕДИСЛОВИЕ

Вопросу о побочном и токсическом действии лекарств посвящено немало крупных монографий как в нашей стране, так и за рубежом. Однако в связи с дальнейшим развитием фармацевтической промышленности и открытием многих новых препаратов частота осложнений от их применения все увеличивается. Это диктует необходимость продолжать исследования по изучению медикаментозных осложнений особенно еще и потому, что они относятся также к ятрогенным заболеваниям. В литературе приводится описание часто встречающихся осложнений. Их разбор и систематизация в данной работе были бы желательны, однако у нас нет возможности сделать это с исчерпывающей полнотой. Поэтому основное внимание мы обратили на закономерности, которые позволяют понять, какие осложнения могут иметь место.

Побочное действие лекарств может быть аллергического и не аллергического характера. Аллергические осложнения встречаются значительно чаще, поэтому им отводится больше места. Особенно много спорных вопросов имеется в области диагностики. Даже по вопросу о диагностической ценности самого распространенного метода исследования — кожных аллергических проб — нет единого мнения. Все это требует сосредоточить внимание на вопросах диагностики. Однако мы считаем нецелесообразным описывать все диагностические пробы, так как о них подробно говорится в других монографиях. Большое внимание мы уделили тем мето-



дам диагностики, которые были использованы в нашей работе, и пришли к заключению о целесообразности рекомендовать их для широкого применения.

До сих пор среди многочисленных лабораторных исследований важное место занимают исследования специфического иммунитета. К ним относятся кожные аллергические пробы, реакции агглютинации и др. Многолетний опыт показал, что в диагностике медикаментозной аллергии нельзя опираться только на исследования специфического иммунитета. Совершенствуя методы диагностики, мы изучали и неспецифический иммунитет, открытый И. И. Мечниковым, так называемый клеточный иммунитет. В результате проведенных нами исследований мы пришли к заключению, что наряду с пробами, основывающимися на особенностях специфического иммунитета, изучение местной клеточной реакции, которая отражает клеточный иммунитет, может обусловить дополнительную информацию о типе и природе патологических процессов.



## КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

Открытие многочисленных эффективных лекарственных веществ и постоянно расширяющееся их применение, распространение поддерживающей и непрерывной фармакотерапии, помимо постоянного обогащения практики разнообразными методами борьбы с болезнями, обуславливают появление и некоторых новых побочных явлений. При лечении новыми медикаментозными средствами необходимо постоянно учитывать, что еще не все возможные проявления побочного действия этих средств выявлены или известны. Это может быть обусловлено как тем, что они иногда не развиваются у экспериментальных животных, так и тем, что у людей они развиваются только после длительного применения или в редких случаях. Так, вначале не было известно, что салидиуретические средства при длительном применении могут вызвать сахарный диабет или подагropодобные изменения суставов (Ottu Zahnd, 1967), резохин — поражение глаз и невропатии, бутазолидин — увеличение щитовидной железы (Орреганп, 1967), прокаинамид — висцеральную красную волчанку и т. д.

Побочные изменения зависят от ряда общих закономерностей, проявляющихся при действии любого раздражителя на живой организм. Медикамент, если он не относится к препаратам заместительной терапии, действует на организм прежде всего как раздражитель. Каждый раздражитель, как химический, биологический, так и физический, может вызвать разные ответные реакции, которые можно разделить на три группы: 1) закаливание, 2) сенсibilизация и 3) угнетение (Ю. К. Купчинскас).

Слабый и умеренный раздражитель обычно закаливает организм, усиленный нередко, а сильный, как правило, угнетает оборонительные реакции и приводит к истощению организма.

Нам хорошо известно, что холод и другие физические раздражители, в зависимости от силы действия, могут закалывать, сенсibilизировать или угнетать деятельность отдельных



органов или всего организма. Аналогично действует любой раздражитель, в том числе и радиоактивные, и канцерогенные вещества. Достаточно малые дозы последних закаливают организм, а высокие угнетают деятельность разных органов. Как известно, основным методом лечения рака, кроме хирургического, является лечение цитостатическими веществами и проведение лучевой терапии. В свою очередь и цитостатические вещества, и ионизирующая радиация могут обладать канцерогенным действием.

При медикаментозной терапии малые и умеренные дозы способствуют закаливанию или излечению, высокие, обуславливающие интоксикацию, угнетают функции разных органов и систем. Что касается сенсibilизации, то ее, в зависимости от других обстоятельств, вызывают как малые, так и высокие дозы медикаментозных средств. Минимальные дозы лекарств в случаях медикаментозной аллергии применяются с целью десенсibilизации, что тоже относится к закаливанию организма. Следует иметь в виду, что величина дозы понятие относительное. Так, если для одного организма она мала, то для другого — достаточно высока, поскольку действие дозы зависит от реакции организма. Во всех случаях, когда терапевтические дозы вызывают не улучшение состояния здоровья и устойчивости, а сенсibilизацию или интоксикацию, то надо иметь в виду, что эти дозы были относительно завышены для данного больного.

Разница между дозами, вызывающими устойчивость и сенсibilизацию, не всегда бывает достаточно большой, особенно в случаях медикаментозной аллергии. Как известно, минимальными дозами вещества можно вызвать десенсibilизацию организма, однако иногда достаточно повысить дозу незначительно (например, дозу пенициллина на несколько единиц) и вместо десенсibilизирующего эффекта развивается аллергическая реакция. При отсутствии аллергических реакций имеется достаточная разница между терапевтическими и токсическими дозами. Однако в случае измененной реактивности эта разница может значительно изменяться, хотя аллергия отсутствует. Кроме того, в связи с суммацией воздействия раздражителя слабый раздражитель через некоторое время может вызвать реакцию, соответствующую действию умеренного или сильного раздражителя. Поэтому нередко мы сталкиваемся с токсическими осложнениями, которые являются одной из главных групп побочных явлений. К ним мы относим любое непосредственное вредное действие лекарств, если оно не связано с аллергическими реакциями.

Применение медикаментозных средств может вызывать многочисленные осложнения, число которых с каждым годом увеличивается. Наличие соответствующей классификации может намного облегчить понимание побочных явлений медика-



ментозной природы. Однако общепринятой классификации еще не существует.

М. Розенгейм (1958) нежелательное действие лекарственных препаратов разделяет на шесть групп: 1) передозировка, 2) непереносимость, 3) побочное действие, 4) вторичное действие, 5) идиосинкразия, 6) аллергические реакции. Предложенная М. Розенгеймом классификация может послужить материалом для дальнейшего изучения этого вопроса. Она не охватывает ряда важных нежелательных явлений, а именно экзогенную интоксикацию, синдромы отмены и абстиненции и др. Такие названия отдельных групп осложнений, как «непереносимость», «побочное действие», являются слишком общими, ничего не говорящими об их содержании.

Heintz (1966) побочное действие лекарств разделяет только на три группы: 1) аллергическое, 2) метаболическое и 3) инфекционное. В этой классификации не отражены токсические осложнения, вызванные синергизмом нескольких лекарств, побочное действие, обусловливаемое нейрогенными факторами, и др.

Е. М. Тареев (1968) предложил схему этиологических и патогенетических факторов лекарственного синдрома. В ней вскрываются основные патогенетические механизмы, которые должны быть учтены при выработке рабочей классификации для практического врача (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

СХЕМА ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО СИНДРОМА

Лекарства с особенностями их структуры, обмена, фармакологического (физиологического) действия					
предрасположение				Внетерапевтическое физиологическое действие	Токсические примеси Передозировка Чрезмерная концентрация (местная) Рефлекторные реакции
Генетические энзимопении	Аллергический диатез  Лекарственная сенсibilизация	Невротические реакции	Поражение органов (почек, печени и др.), опухоли  Относительная передозировка, извращение обмена лекарств		

Несовместимые лекарства

Вторичные механизмы

Сочетание факторов

Лекарственные синдромы, различные по сложности, клинике, течению, исходам



Так как подобная классификация должна содействовать улучшению борьбы с явлениями непереносимости, то она должна быть построена с учетом этиологии, патогенеза и клиники побочного действия лекарств. Мы считаем целесообразным все медикаментозные осложнения разделить на пять групп (табл. 2): 1) аллергические, 2) токсические — метаболические, 3) инфекционные, 4) неврогенные, 5) синдром отмены и абстиненции. К первой группе относятся аллергические реакции как немедленного, так и замедленного типа и идиосинкразия. Аллергические реакции бывают разной интенсивности, которую мы предложили разделить на три степени. К первой степени относится слабо выраженная, ограниченная отдельными органами, ко второй — тоже ограниченная, но умерен-

ТАБЛИЦА 2

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

Осложнения	Разновидности	Характеристика
I. Аллергические	1) Немедленного типа 2) Замедленного типа	Моновалентная, бивалентная, тривалентная или поливалентная сенсibilизация I, II или III степени
II. Токсические — метаболические	1) Экзогенного происхождения  2) Экзо-эндогенного происхождения	а) Передозировка б) Синергизм нескольких медикаментов в) Интерференция медикамента с веществами пищи а) Нарушена биотрансформация (расщепление, нейтрализация и инактивация) б) Нарушенное выделение лекарств в) Синергизм или антагонизм медикамента с биологически активными эндогенными веществами г) Фармакогенетические осложнения
III. Инфекционные	1) Ослабленный иммунитет 2) Образование устойчивых к антибиотикам штаммов микрофлоры	Дисбактериоз, суперинфекция, госпитализм, кандидоз
IV. Неврогенные	1) Психогенные 2) Невровегетативные	Условнорефлекторные, эмоциональные Гиперреактивные, парадоксальные реакции
V. Вызванные прекращением дачи лекарств	1) Синдром отмены 2) Синдром абстиненции	Острый, хронический Морфинизм, фенацетинизм и т. д.



но выраженная и к третьей — максимальная сенсibilизация. Повышенная чувствительность, развивающаяся при первом контакте с медикаментом, называется идиосинкразией. Она бывает наследственной, иногда приобретенной. В первом случае идиосинкразия обуславливается наследственным недостатком соответствующих ферментов. Однако в некоторых случаях повышенная чувствительность, проявляющаяся при первом контакте с медикаментом, может быть связана также с перекрестными аллергическими реакциями или параллергией.

Нередко встречаются токсические—метаболические осложнения, вызываемые терапевтическими дозами. Они бывают экзогенного или экзо-эндогенного происхождения. Большую часть последних составляют осложнения, связанные с нарушением метаболизма, которые устанавливаются только тогда, когда они оказывают вредное, по существу токсическое действие.

Токсическое действие ядовитых веществ может быть общим и местным. При токсическом действии лекарств мы значительно чаще сталкиваемся не с общей интоксикацией, а с нежелательным воздействием на те органы или системы, которые являются наиболее чувствительными к ним. Так препараты наперстянки в первую очередь действуют токсически на сердце, стрептомицин — на органы слуха. К этой группе побочных явлений относится тератогенное и канцерогенное действие некоторых лекарств.

Одной из причин токсических осложнений является передозировка лекарственных препаратов. Однако при строгом соблюдении величины доз можно избежать токсического воздействия. Чаще оно наступает при совместном назначении нескольких аналогично действующих лекарств в связи с синергизмом или положительной интерференцией действия отдельных препаратов. Введение строфантина при наличии действия препаратов наперстянки может вызвать опасные последствия, эуфиллин повышает чувствительность к строфантину, салидиуретики на фоне гипокалиемии—к сердечным гликозидам. Как указывает Heintz, ингибиторы моноаминоксидазы увеличивают токсичность разных медикаментов, особенно анальгетиков и психотропных лекарств. Совместное назначение стрептомицина, неомицина, мономицина или канамицина вызывает преждевременное ототоксическое действие.

К этой группе осложнений относится и нарушение витаминного обмена, возникающее при чрезмерном приеме некоторых витаминов. Аскорбиновая кислота тормозит накопление в печени витамина А, рибофлавин при солнечном облучении ускоряет расщепление витамина С. Такое явление Т. М. Яковлев (1966) называет эндогенным гиповитаминозом. Так как гиповитаминоз обуславливают не только эндогенные



факторы, но и употребление других витаминов или соответствующей пищи, мы эти побочные явления относим к экзо-эндогенным явлениям.

Токсические явления описаны и при положительной интерференции медикамента с продуктами питания, особенно при употреблении лекарств, тормозящих активность моноаминоксидазы. В некоторых продуктах, таких, как сыр, фасоль, бананы или арахис, имеются вещества, по химическому составу близкие к тирамину, тирозину, триптофану или серотонину, из которых при измененном обмене веществ и содействии некоторых медикаментов получают невругормоны. Тогда при наличии веществ, тормозящих действие моноаминоксидазы, возникают острые нейротоксические симптомы (головные боли, потливость, тошнота, рвота), а иногда и кровоизлияние в головной мозг (Waser, 1966).

Указанные проявления токсического побочного действия экзогенного происхождения. Аналогичные симптомы могут возникать и в тех случаях, когда к действию медикамента как экзогенного фактора присоединяется действие некоторых аналогично действующих эндогенных веществ. Таким образом, развивается интоксикация экзо-эндогенного происхождения.

В организме имеются вещества, действующие как седативные, снотворные, ганглиоблокирующие, спазмолитические, психостимулирующие, бактерицидные и т. д. Как указывает Н. Н. Савичный (1966), из печени было экстрагировано вещество, оказывающее строфантиноподобное действие.

Синергизм, или положительная интерференция медикамента с вышеупомянутыми веществами, может обуславливать симптомы, встречающиеся при передозировке медикамента.

Указанный синергизм наступает в тех случаях, когда спектр действия медикамента не соответствует степени распространения функциональных расстройств. Полное тождество между фармакотерапией и потребностями организма имеется только в том случае заместительной терапии, если назначают оптимальные дозы препаратов. Во всех других случаях трудно получить полное соответствие между действием препарата и функциональными расстройствами. Даже препарат такого достаточно узкого спектра действия, как но-шпа, иногда вызывает побочные явления, которые, как правило, мало опасны. Как известно, но-шпа понижает тонус гладкой мускулатуры как пищеварительного тракта, так и кровеносных сосудов. Если у больного имеются спазмы только в органах пищеварения или коронарных сосудах, то одновременное действие лекарства и на сосуды головного мозга вызывает головокружение или головные боли, особенно в случаях гипотонии, когда в организме имеется достаточно собственных гипотензивных веществ.



Сравнительно часто побочные явления обуславливают медикаменты широкого спектра действия. Эта их особенность создает предпосылку для широкого применения, но побочные явления, вызываемые ими, встречаются довольно часто. Самым широким спектром действия обладают глюкокортикоиды, поэтому их назначают при многих заболеваниях. Уже в 1956 г. глюкокортикоиды применялись при 119 заболеваниях, а в настоящее время — еще шире. Если их длительно и в достаточно высоких дозах назначают при отсутствии недостаточности функции коры надпочечников, то всегда развиваются какие-либо побочные явления.

Приведем пример.

Больная П., 55 лет, поступила в клинику 27/II 1965 г. с жалобами на припухлость и резкие боли в суставах. В 1937 г. заболела хронической формой туберкулеза легких, по поводу которого лечилась в течение нескольких лет. В 1943 г. появились боли в суставах. Поражение суставов постепенно прогрессировало, возникло их опухание, а через несколько лет наступила их деформация. В последние годы больше всего беспокоили боли в суставах; назначена I группа инвалидности. В 1962 г. начала лечиться преднизолоном, боли уменьшились, и больная стала без назначения врача, почти непрерывно принимать его по 2—4 таблетки в день. В 1964 г. развились трофические язвы и аневризма аорты.

При поступлении состояние больной очень тяжелое, выраженный цианоз, температура субфебрильная. На верхних и нижних конечностях имеются многочисленные трофические язвы (рис. 1). Суставы конечностей деформированы, очень болезненны, подвижность значительно ограничена. В нижних отделах легких, особенно с правой стороны, обнаруживаются влажные хрипы. Сердце незначительно расширено влево, тоны приглушены. Пульс ритмичный, 82 удара в минуту, артериальное давление 130/90 мм рт. ст. Печень выступает на 1 см из-под реберной дуги. При рентгенологическом исследовании обнаружен значительный диффузный остеопороз, незначительное расширение сердца за счет левого желудочка, аневризма аорты, в легких очаги затемнения.

Анализ крови от 25/III 1965 г.: Hb 52%, л. 13 900, э. 3%, п. 2%, с. 81%, лимф. 12%, мон. 2%; РОЭ 46 мм в час. Альбуминов 37,97%, глобулинов:  $\alpha_1$ —10,13%,  $\alpha_2$ —6,33%,  $\beta$ —22,15% и  $\gamma$ —23,42%; билирубина сыворотки 0,62 мг%, сахара 83 мг%, С-реактивный белок + + + +, LE-клетки не обнаружены. Реакция Вассермана отрицательная. Моча в норме.

Диагноз: хроническая форма туберкулеза легких, токсический полиартрит; недостаточность надпочечников, остеопороз, атеросклероз, аневризма аорты, дистрофия миокарда, очаговое воспаление легких.

Больная получала кордиамин, эуфиллин, препараты наперстянки, преднизолон, стрептомицин, пенициллин и др. Через 2 месяца от начала лечения больная погибла от крайнего истощения, особенно сердечно-сосудистой системы.

Вскрытие в основном подтвердило клинический диагноз. Был обнаружен тяжелый остеопороз, умеренный атеросклероз, атрофия коркового слоя надпочечников. Токсический полиартрит был связан с поражением легких. Длительная кортикоидная терапия отрицательно сказалась на течении туберкулеза легких и развитии очаговой пневмонии, вызвала тяжелый остеопороз и атрофию коркового слоя надпочечников. В клинике полностью прекратить дачу преднизолона было невозможно, так как имела атрофия надпочечников. Наличие множественных трофических язв связано с лечением глюкокортикоидами, которые нарушают синтез белка и углеводов и таким образом способствуют развитию язвенного процесса.

Атеросклероз больше всего был развит в брюшной части аорты и поэтому не мог иметь решающего значения в развитии трофических язв,



особенно верхних конечностей. Аневризм дуги аорты при отсутствии аортита развилась на почве тяжелой дистрофии разных органов, в том числе и стенок сосудов, на последнем процессе также отразилось лечение глюкокортикоидами.

Способность организма приспособливаться к разным медикаментам значительно уменьшает частоту осложнений при лечении медикаментами широкого спектра действия. Однако побочные явления все еще встречаются довольно часто и требуется большая осторожность при назначении лекарств широкого спектра действия, если они не являются препаратами заместительной терапии. Они создают подходящую почву для синергизма или положительной интерференции между медикаментами и соответствующими эндогенными веществами.

Кроме положительной интерференции, существует и отрицательная интерференция, или антагонизм между медикаментами и эндогенными биологически активными веществами. Если медикамент нейтрализует необходимые для организма вещества, то наблюдаются серьезные осложнения. Как указывает Chalmers, мегалобластическая анемия, возникающая у больных эпилепсией при лечении их фенитоином или амидопирином, развивается, по-видимому, в результате антагонизма этих препаратов с фолиевой кислотой. Противосудорожные препараты подавляют активность ферментных систем, принимающих участие в обмене фолиевой кислоты, в результате чего и развивается мегалобластическая анемия. Полагают, что подобным действием обладают и барбитураты.

Если медикамент не относится к веществам заместительной терапии, то независимо от того, является ли он полезным или вредным, организм старается освободиться от воздействия чужеродного агента. Основные пути устранения его действия следующие: 1) выделение из организма, 2) компенсаторное торможение образования в организме соответствующих эндогенных веществ, 3) расщепление, 4) инактивация, 5) нейтрализация.

При ускоренном выделении, расщеплении, инактивации и нейтрализации медикамента, т. е. при адаптации организма, для получения терапевтического эффекта требуются повышенные дозы. Повышенная толерантность чаще всего развивается при длительном применении симптоматических средств.

Совершенно противоположные результаты получаются в связи с нарушением процессов расщепления, нейтрализации и инактивации лекарственных веществ, а также при замедленном их выделении. В основном такие случаи встречаются при поражении функции почек или печени. В таких случаях развивается кумуляция чужеродного вещества и наступает токсическое действие от обычных доз.



Инактивация лекарств происходит разными путями. Нередко образуются несложные соединения с белками или с другими веществами и таким образом медикамент теряет свою активность. Так, при соединении кортикостерондов с белками получается неактивное вещество транскортин. Исследование с радиоактивными веществами показало, что существует еще одна форма инактивации, а именно накопление медикамента в малочувствительных тканях. Барбитураты накапливаются в жировой ткани, сердечные гликозиды — в альбуминах крови, мукополисахариды — в сухожилиях и хрящах и т. д. В результате замедленной инактивации увеличивается опасность интоксикации.

Нередко побочное действие препарата зависит от генетической энзимопении, от изменения активности ферментных систем, от нарушения обмена и патологических изменений в печени. Если в связи с болезнью или старостью уменьшается активность окислительных ферментов, то замедляется обмен лекарств и увеличивается их токсичность.

Нарушение функции почек приводит к замедлению выделения медикамента из организма. Больные, страдающие туберкулезом почек с функциональными их расстройствами, плохо переносят стрептомицин. Больным, страдающим уремией, опасно принимать калий и гексаметоний.

Следует иметь в виду, что существует определенная разница между сенсibilизацией и интоксикацией как в этиологии, патогенезе, клиническом течении, так и в терапевтической эффективности (табл. 3). Интоксикацию вызывают слишком высокие дозы препарата, а причиной аллергических реакций может быть минимальное количество вещества. Интоксикацию в основном лечат противоядными, а аллергию — десенсибилизирующими препаратами. Некоторые авторы аллергические реакции медикаментозного происхождения неправильно называют токсико-аллергическими проявлениями. Обычно приходится иметь дело или с токсическими, или с аллергическими реакциями. Понятно, что в случаях интоксикации иногда встречаются и сопутствующие аллергические реакции. По существу является неправильным и широко известный термин «токсидермия», причиной которой чаще всего бывает сенсibilизация.

Как уже было сказано выше, при интерференции лекарств с продуктами питания или эндогенными веществами даже невысокие дозы лекарства могут вызвать симптомы интоксикации. Семиотика отдельных редких побочных явлений недостаточно изучена, поэтому бывают случаи, когда еще не легко определить, какие из осложнений аллергической и какие токсической природы.

В последнее время в связи с широким применением антибиотиков и глюкокортикоидов участились инфекционные ос-



ТАБЛИЦА 3

## РАЗНИЦА МЕЖДУ ИНТОКСИКАЦИЕЙ И АЛЛЕРГИЕЙ

	Интоксикация	Аллергия
Этиология	Токсические дозы медикамента	Полный или неполный антиген
Патогенез	Токсические поражения	Сенсибилизация
Латентный период	Отсутствует	При отсутствии перекрестных реакций процесс начинается через несколько дней или еще позже
Местная тканевая клеточная реакция	Местный лейкоцитоз и нейтрофилез	При аллергических реакциях немедленного типа инфильтрация полиморфно-ядерными клетками, а при реакциях замедленного типа мононуклеарами
Клиника	Повреждение зависит от количества токсического вещества	Большое значение имеет реактивность организма и степень сенсибилизации
Диагноз	Диагноз ставится на основании анамнеза, исследования токсического вещества и симптомов болезни	Диагноз ставится на основании анамнеза, иммунологических и аллергических реакций
Лечение	Для лечения применяются противоядия	В основном применяется десенсибилизация
Прогноз	Прогноз зависит от степени интоксикации	Прогноз зависит от реактивности организма и степени сенсибилизации

ложнения. Серьезную угрозу представляет уменьшение сопротивляемости организма и развитие устойчивых к антибиотикам штаммов микрофлоры. Возникли такие новые осложнения, как дисбактериоз, суперинфекция и кандидамикоз; серьезную опасность представляет распространившийся в последнее время госпитализм (см. стр. 318).

Некоторые осложнения обуславливают нарушения деятельности нервной системы. Иногда такая непереносимость бывает связана с условнорефлекторными и эмоциональными реакциями, т. е. с реакциями психогенного происхождения. Прием даже совершенно индифферентного медикамента может вызвать рвоту, сердцебиение, головокружение и другие симптомы, если больной опасается медикамента или не доверяет назначившему его врачу. Нечт и соавторы указывают, что инсулин, кофеин, резерпин и некоторые другие препараты во время стресса действуют иначе, чем в спокойном состоянии.





Рис. 1. Трофические язвы конечностей у больной П., развившиеся в связи с кортикостероидной терапией (а и б).





Рис. 14. Феномен неспецифической сенсибилизации кожи.

*а* — отрицательная скарификационная кожная проба у больного К., у которого внутрикожная проба с бициллином-5 была ложноположительной; *б* — ложноположительная внутрикожная проба с бициллином-5 и отрицательная скарификационная проба у больного С; *в* — ложноположительная внутрикожная проба с бициллином-5 у больного Б.



Более серьезные осложнения возникают при поражении подкорковых центров и при нарушении функции вегетативной нервной системы. Г. Т. Сушко обратил внимание на изменение реактивности к фармакологическим препаратам при диэнцефальных патологических изменениях (1966). Клинические проявления непереносимости были весьма многообразны. Они выражались в остро возникавших сдвигах высшей нервной деятельности и разнообразных неврологических дисфункциях (нарушение сознания, изменение настроения, расстройства ощущения и восприятия, сна и бодрствования, появление головной боли, пошатывания при ходьбе и др.).

Большинство побочных явлений относится к какой-либо одной из указанных нами групп. Однако нередко медикаментозные осложнения развиваются при участии нескольких механизмов. Могут сочетаться экзогенные и эндогенные факторы, токсические и аллергические, токсические и нейрогенные механизмы и т. д. Даже канцерогенное действие лекарств может усиливать канцерогенные вещества эндогенного происхождения.

Серьезные осложнения может вызвать не только прием, но и прекращение дачи лекарств. В этих случаях иногда развивается либо синдром отмены, либо абстиненции. Механизм развития синдрома отмены помогает объяснить изучение действия антикоагулянтов. В связи с прекращением дачи антикоагулянта происходит быстрое повышение активности свертывающей системы крови, возникает опасность тромбоза, который и представляет собой проявление синдрома отмены при лечении антикоагулянтами. Синдром отмены характеризуется обострением тех симптомов, для устранения которых было проведено лечение. В основном он обуславливается: 1) временным, а иногда постоянным пониженным образованием эндогенных веществ, действующих аналогично применяемому лекарству; 2) повышенным образованием антагонистических веществ.

Характерные проявления синдрома отмены обуславливает резкое прекращение дачи глюкокортикоидов. Проявляется гипогликемия, ацидоз, гипотония, повышается температура, а также наблюдаются другие симптомы, вызванные не только острой недостаточностью надпочечников, но и быстрым подъемом концентрации антагонистических веществ. После внезапного прекращения дачи высоких доз некоторых лекарств, применявшихся непродолжительное время, развивается известный острый синдром отмены, после длительного применения — хронический синдром отмены. Последний обуславливает постоянно существующее пониженное образование соответствующих эндогенных веществ, связанное с морфологическими изменениями, и действие антивеществ.



Синдром отмены может развиваться после внезапного прекращения первого курса лечения, так как в организме имеются антагонистические вещества, увеличение концентрации которых следует немедленно после прекращения дачи лекарства. Однако после недлительного применения таких веществ, как алкоголь, морфин, фенацетин и др., не могут проявиться характерные признаки синдрома отмены, так как в организме отсутствуют естественные антагонистические вещества. Последние появляются только после длительного их применения и тогда вызывают синдром абстиненции.

У морфинистов некоторое время после применения наркотиков возникает чувство дискомфорта, которое не может быть вызвано отсутствием ненужного для организма вещества. Дискомфорт обуславливается манифестацией самозащитных, по существу антагонистических морфину веществ, действие которых устраняется только применением морфина. Таким образом человек попадает в так называемый заколдованный круг; если правильнее сказать, развивается новый патологический ритм, при котором за волной раздражения, вызванной медикаментом или другим веществом, следует волна торможения, обусловленная антивеществами.

Синдром абстиненции встречается не только у тех, кто употребляет морфин. За рубежом описаны нередкие случаи привыкания к фенацетину, к новым снотворным и транквилизаторам, особенно мепробамату (Mayer, Czerwenka, 1968, и др.). Наличие большого количества разных осложнений еще не означает, что их нельзя избежать. Хорошее знание возможных побочных явлений и тех закономерностей, которые к ним приводят,— это залог успешной борьбы с осложнениями медикаментозного происхождения.



## ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ

### РАСПРОСТРАНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Несмотря на проведение борьбы с излишним употреблением лекарств, их применение не уменьшается, а возрастает. Широкое применение симптоматических средств уменьшает их эффективность, что приводит к увеличению дозы. Частое назначение антибактериальных средств вызывается эпидемиями гриппа, широким проведением противорецидивного лечения ревматизма и некоторым повышением резистентности инфекции. Все понижающаяся чувствительность микроорганизмов и повышающаяся чувствительность макроорганизма ко многим антибактериальным препаратам значительно осложняют противодействие распространению ряда заболеваний. Все это способствует как росту количества применяемых медикаментов, так и распространению лекарственной аллергии.

Частота лекарственной аллергии среди различных групп населения неодинакова. Она намного зависит от профессии, возраста, состояния здоровья населения и других факторов. Наиболее широкое распространение лекарственная аллергия приобрела среди работников тех профессий, которые имеют контакт с медикаментами. К ним относятся медицинские работники, работники аптек и работники фармацевтической промышленности, врачи-ветеринары, химики, некоторые работники сельскохозяйственных служб.

Среди профессиональных аллергических проявлений на первом месте стоят поражения кожи и слизистых оболочек.

С. Туминас (1968) указывает, что по частоте профессиональных заболеваний кожи медицинские работники в Литовской ССР занимают седьмое место среди работников других профессий. Чаще всего дерматозами страдают медицинские сестры и санитарки, реже — врачи, фармацевты и лаборанты. Причиной поражений кожи у них бывают антибиотики, новокаин, аминазин, хлорамин, формалин, а иногда витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и сарколизин. Ф. И. Колпаков (1968) сообщил, что у 1152 жителей Омска и Новосибирска, страдающих профессиональными дерматозами, лекарственные вещества занимают пятое место среди других причин, вызывающих эти заболевания. Чаще всего эти лекарственные дерматозы возникли в результате контакта с аминазином, пенициллином, стрептомицином и новокаином.



Gertler и Laubstein (1965) отмечают, что в 1958—1962 гг. среди выявленных профессиональных дерматозов в Потсдамской области дерматозы медицинских работников составили 8%, т. е. занимали по частоте четвертое место. Schulz (1965) и др. указывают, что частота профессиональных поражений кожи у медиков достигает 14—18% и занимают они второе место среди лиц других профессий. В США медикаменты и косметические средства как причина контактных аллергических реакций также занимают второе место (Raab, 1967).

Kleine-Natrop (1958) обследовал 500 работников одного завода антибиотиков в ФРГ. Среди них чувствительных к пенициллину было 6,2%, к стрептомицину 2,6% и к тетрациклину 1%. Rudzki и Lukasiak (1967) среди 317 рабочих пенициллинового цеха сенсibilизацию к этому антибиотику установили у 86 (27,1%) лиц. Профессиональными заболеваниями кожи и слизистых оболочек чаще всего страдают женщины. Т. С. Бруевич в 1960 г. исследовала 536 сенсibilизированных лиц, работавших в лечебных учреждениях и на фармацевтических предприятиях. Из них 29% лиц страдали дерматитами, а 71% — экземой. Чаще всего профессиональную аллергию вызывали стрептомицин, реже — пенициллин и аминазин, еще реже — другие препараты, в том числе и витамины В<sub>1</sub> и В<sub>12</sub>; 22% лиц сенсibilизировались к нескольким медикаментам, чаще всего к пенициллину и стрептомицину.

Для выявления характера и распространенности профессиональных заболеваний, вызываемых антибиотиками, среди медицинских работников С. И. Ашбель с соавторами (1968) исследовали три группы медицинских работников. Первую группу составило 90 человек, 83 из них медицинские сестры, поступившие на стационарное исследование и лечение, вторую — 133 практически здоровые медицинские сестры, работавшие в лечебных учреждениях Горького, и третью (контроль) — 118 учащихся I курса медицинского училища, еще не имевших профессионального контакта с антибиотиками. В первой группе различные аллергические заболевания были выявлены у 71, во второй — у 22 лиц. Среди лиц контрольной группы аллергические заболевания установлены не были. Аллергические реакции чаще всего проявлялись дерматитом, экземой, кожным зудом, крапивницей и отеком Квинке, реже — конъюнктивитом, вазомоторным ринитом и бронхиальной астмой.

С целью выявления профессиональной сенсibilизации к лекарствам и другим профессиональным факторам мы (Ю. К. Купчинская с соавторами, 1970) собрали анамнез у 312 лиц, работающих в некоторых больницах Каунаса. Среди них было 100 врачей и 212 лиц из среднего медицинского персонала. Частота профессиональной сенсibilизации среди врачей была установлена у 13% лиц. Чаще всего это были окулисты, анестезиологи и другие врачи, контакт которых с лекарственными веществами был сравнительно теснее, чем у медицинских работников других специальностей. Профессиональная сенсibilизация среди медицинских сестер и акушеров установлена у 41% лиц. У медицинских работников частота появления аллергических реакций во время работы тесно связана с продолжительностью профессионального контакта с алергизирующими препаратами: аминазином, стрептомицином, пенициллином, группой витаминов В и др., а иногда — пластмассовыми материалами, гипсом и ультрафиолетовыми лучами. Таким образом, среди врачей со стажем работы до 10 лет профессиональная сенсibilизация была выявлена у 10%, а среди лиц среднего медицинского персонала — у 27,3%, со стажем от 10 до 20 лет — соответственно у 12,5 и у 55,4%, со стажем от 20 до 30 лет — соответственно у 23 и у 53,1%.

Среди проявлений профессиональной сенсibilизации отмечались дерматит, ринит, конъюнктивит, астматические явления и др. Во время очередного отпуска все эти симптомы, как правило, исчезали.

Следует иметь в виду, что «сенсibilизирующее превосходство» того или другого лекарства зависит и от частоты кон-



такта с ним: персонал и больные в непервно-психиатрических отделениях часто сенсибилизируются к аминазину и другим препаратам фенотиазиновой группы, в детских отделениях — к дезинфицирующим средствам, в терапевтических и хирургических стационарах — к пенициллину, стрептомицину, левомицетину и другим антибиотикам, в туберкулезных отделениях — к стрептомицину, ПАСК и другим противотуберкулезным препаратам, у стоматологов, зубных техников профессиональные болезни кожи часто вызываются антибиотиками и материалом для зубных протезов, у работников аптек — стрептомицином, аминазином, а также довольно часто и сильным аллергеном тифеном.

При отсутствии профессионального контакта с медикаментами частота проявлений лекарственной аллергии нередко бывает связана с величиной дозы медикамента, а также продолжительностью его применения.

Lyons и Balberg (1942) во время первого курса лечения сульфатиазолом установили аллергическую лихорадку у 5%, а во время повторного курса — у 36% больных. По данным Ю. П. Бородин, при лечении пенициллином больных, раньше не применявших этого антибиотика, аллергические осложнения наблюдались у 11,3% больных, среди лечившихся однократно или двукратно — соответственно у 21,2 и 20,4% больных и среди лечившихся чаще или более продолжительное время — у 47,1% больных. А. В. Долгополова с соавторами констатировали бициллиновую аллергию у 3,5% детей, лечившихся непродолжительное время пенициллином.

Необходимо учесть, что все до сих опубликованные статистические данные о распространении аллергических заболеваний, если они опираются только на кожные аллергические реакции немедленного типа, являются недостаточно точными, преувеличенными на 5—50% за счет ложноположительных реакций, частота которых зависит от способности антигена вызывать неспецифическое раздражение.

## АНТИГЕНЫ

Медикаменты, как и другие вещества, могут вызывать сенсибилизацию организма. Как известно, обычно антигенами являются крупномолекулярные соединения, молекулярный вес которых превышает 10 000. Полноценными антигенами являются лишь лекарственные средства белковой природы. Типичные представители полноценных антигенов — это лечебные сыворотки, вакцины, а также органопрепараты, ферментные и некоторые гормональные препараты, содержащие белки или полипептиды. Однако подавляющее большинство лекарственных веществ обладают значительно меньшим молекулярным весом (не более 500—1000). Поэтому они относятся к классу неполных антигенов, или гаптенов, которые







способны реагировать с имеющимися в организме антителами, но не могут вызывать образования антител. Лишь соединившись с крупномолекулярными веществами, чаще всего с белками тканей, они образуют полный антиген, способный вызывать образование антител. Loiseleur и Sauvage (1951) наблюдали образование антител по отношению к таким простым химическим соединениям, как хлористый кальций, окись магния и др. В свою очередь лекарства, обладающие свойствами полного антигена, могут изменяться в организме и действовать как гаптен. Медикаменты, имеющие сложное химическое строение, нередко расщепляются, и гаптенами становятся их дериваты (рис. 2).

Levin указывает, что продукт превращения пенициллина — пенициллоидная кислота — приобретает свойства полноценного аллергена после соединения с альбумином крови человека или с синтетическим полипептидом — полилизинном. Все это происходит в первой, преимунологической, стадии аллергического процесса.

Внутрикожное введение антигенов сопровождается медленной абсорбцией их из кожи, в результате чего образуются комплексы не только с белками, но и с липидами. Последние являются стимуляторами, усиливающими антигенные свойства простых химических соединений (М. М. Желтаков, Б. А. Сомов, 1968).

Как известно, для сенсibilизации организма надо несколько дней, недель или месяцев. Не имеется необходимых сведений, в течение какого периода из неполного антигена образуется полный. По-видимому, в некоторых случаях немедленно после приема медикамента образуется полный антиген, однако, несмотря на наличие антигена, сенсibilизация ввиду других обстоятельств долгое время может не наступать. Следует иметь в виду, что при наличии гаптена полный антиген долгое время может отсутствовать и его образование обуславливает изменение активности собственных ферментов или даже изменение гомеостаза. Нарушение функций печени способствует образованию из гаптена полного антигена.

Аллергизация к любому медикаменту развивается в течение нескольких дней, недель, месяцев или еще более продолжительного времени. Не так редко аллергические проявления начинаются сразу после первого приема лекарственного средства. Причиной такого явления нередко бывают так называемые перекрестные реакции.

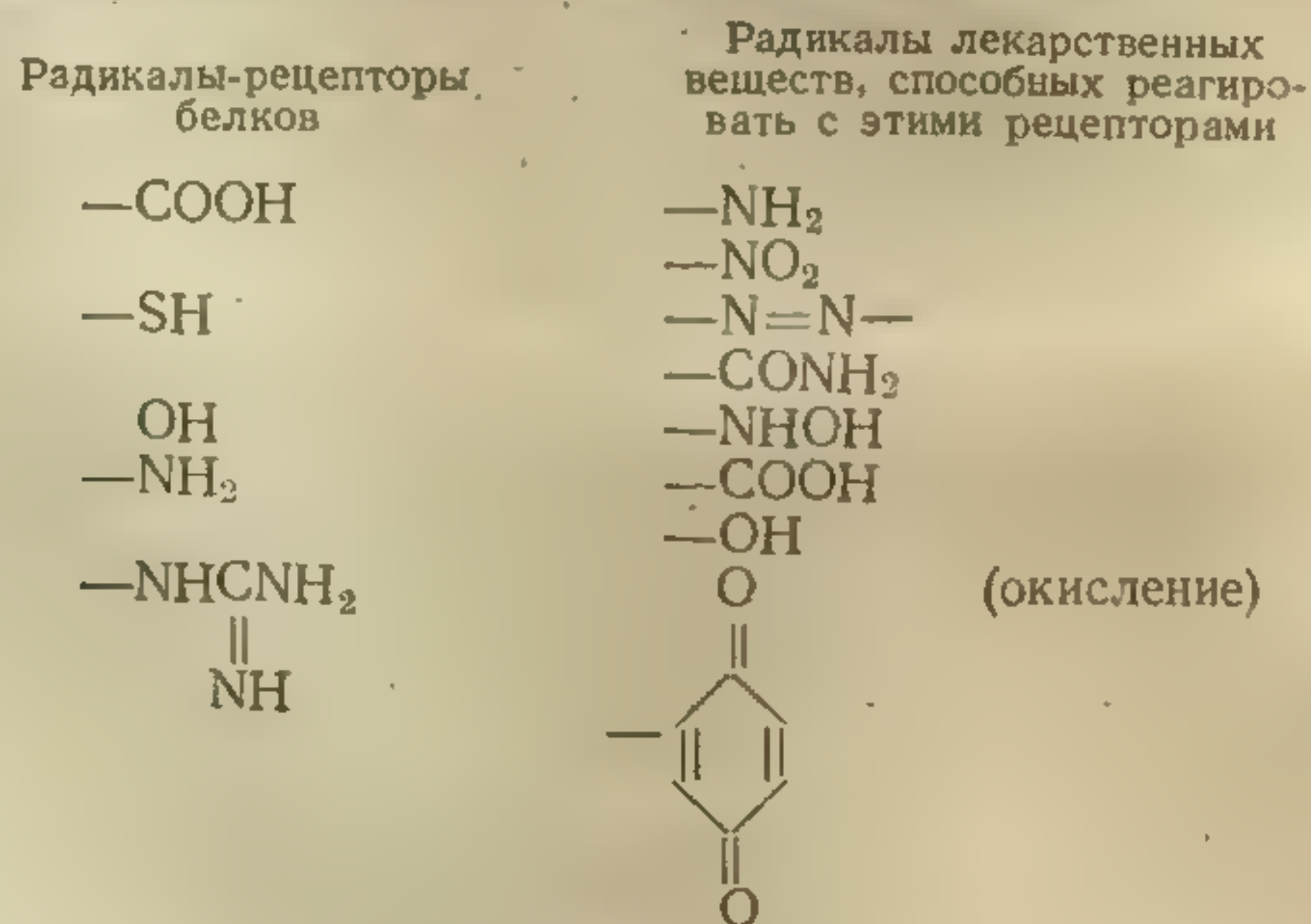
Park (1944), исследуя действие ряда сульфаниламидных препаратов на 40 больных, обнаружил, что 40% обследованных лиц реагировали не на одно, а на несколько сульфаниламидных соединений, причем почти у половины из них была повышенная чувствительность к сульфаниламидному радикалу. Kierland и Carr (1949) описали больного с повышенной чув-



ствительностью к ПАСК, у которого не возникало никаких аллергических реакций на аминобензойную кислоту, но симптомы рецидивировали при применении салициловой кислоты. Авторы полагают, что этот больной был сенсibilизирован только к радикалу салициловой кислоты. Многочисленные случаи повышенной чувствительности при первом контакте с лекарственным веществом объясняются близостью его химического строения с ранее применявшимися медикаментами. Описаны больные, у которых от ацетилсалициловой кислоты, амидопирин, антипирин и других лекарств, имеющих в качестве радикала фенил, появлялась крапивница (Rajka, 1959).

В возникновении перекрестных реакций важное значение имеют соединения, содержащие пара-группу, в которой  $\text{NH}_2$  расположен в пара-положении бензольного кольца. Как указывает Г. Л. Александер (1955), большое количество соединений, содержащихся в пищевых, косметических и лекарственных веществах, нейлоновых красках и промышленных химикалиях, имеют подобную структуру, поэтому повышенная чувствительность к одному препарату может вызывать аллергические реакции на ряд других веществ, близких к нему по строению. Расщепление медикаментов и их соединение с белками организма создают благоприятные условия для развития перекрестных реакций.

Аллергизирующие свойства лекарственных веществ в большой мере обусловлены степенью их способности к реакции с белковыми молекулами. На поверхности белковых молекул имеются фрагменты, состоящие из активных радикалов—рецепторов. Наиболее интенсивно вступают в реакции с белками вещества, которые обладают реакционноспособными радикалами. Ниже приводятся радикалы — рецепторы белков, способных к химическому взаимодействию, и несколько радикалов различных соединений, с которыми белковые рецепторы способны реагировать (по Дж. Дэвису, 1962).



Высокореактивные группы могут образоваться в процессе биотрансформации лекарственного вещества в организме. При этом промежуточные продукты превращения различных



лекарственных средств могут быть очень сходны и даже идентичны. Такие вещества вызывают групповую или перекрестную сенсibilизацию — одно вещество делает организм чувствительным и к остальным представителям этой группы.

Например, ряд веществ, имеющих аминогруппу в пара-положении при бензольном кольце (ПАБК, ПАСК, новокаин, стрептоцид и другие сульфаниламидные препараты, фенилендиамин, урсол), в процессе биотрансформации превращаются в хинонимины, весьма нестойкие, но весьма реакционно способные соединения. В результате реакции получают крупномолекулярные соединения, в которых хинонимины образуют определенные (детерминантные) для образования антител группы. Организм начинает вырабатывать антитела в своих иммунокомпетентных клетках, по всей вероятности, в плазматических клетках ретикулоэндотелиальной системы и в лимфоидной ткани (особенно в лимфоидно-эпителиальной ткани вилочковой железы). Антитела —  $\gamma$ -глобулины, реже — иные фракции глобулинов, отличающиеся от нормальных видоизмененной конфигурацией, становятся способными связывать как полные, так и неполные антигены.

Кроме представителей группы пара-соединений, перекрестную, или групповую, алергизацию могут вызвать различные препараты групп пенициллина, стрептомицина, тетрациклина и т. п. Общим метаболитом, определяющим перекрестную аллергическую реакцию, является соответственно ядро 6-аминопенициллиновой кислоты, стрептомицина или тетрациклина. Несколько реже перекрестная сенсibilизация наблюдается и при применении антигистаминных препаратов, барбитуратов, производных гидантоина, тиюрацила и т. п.

Несмотря на то, что имеются широкие возможности для развития перекрестных реакций, не все случаи аллергии, вызванные при первом контакте с лекарственным веществом, обуславливаются перекрестными реакциями. Необходимо учесть, что любые химические вещества могут действовать как неспецифические раздражители. Мы наблюдали больных с бронхиальной астмой, которые не переносят запаха бензина, ацетона и некоторых других веществ. Последние действуют как неспецифический раздражитель. Увеличивающаяся сенсibilизация создает условия для учащения поливалентной аллергии, которая может быть вызвана лекарством и не имеющим общей химической группы с алергизирующим медикamentом. Таким образом, некоторые лекарственные вещества могут действовать и как неспецифический раздражитель.

Могут сенсibilизировать организм также и различные технические примеси, продукты распада лекарственных средств при хранении. Так, например, применение депо-препаратов пенициллина, как правило, вызывает больше аллергических реакций, чем растворы чистого бензилпенициллина. Известны случаи, когда лица, чувствительные к бициллину, прекрасно переносят инъекции бензилпенициллина. Ю. К. Купчинская, Г. А. Кабашинскене (1964) сообщили о 7 больных, чувствительных к бициллину, которые хорошо переносили пенициллин. В таких случаях причиной аллергии оказыва-



ются другие ингредиенты, например новокаин, липиды, пчелиный воск, входящие в состав бициллина. Известно также, что перекристаллизованный (и, следовательно, лучше очищенный от примесей) препарат бензилпенициллина вызывает в 2 раза меньше аллергических реакций (С. Крюшо, П. С. Фрей, 1967).

Крупномолекулярные соединения небелковой природы — липиды, полисахариды — усиливают антигенные свойства лекарственных веществ. По-видимому, они так же, как и крупномолекулярные белковые полимеры, образуют достаточно эффективные каркасы-носители (карьеры, шлепперы) для детерминантных фрагментов лекарственных веществ или их метаболитов, и превращают гаптен в полный антиген, способный вызвать образование антител.

Сенсибилизация организма усиливается и в тех случаях, когда в месте введения антигена — лекарственного препарата — наблюдается воспалительный процесс. Это объясняется тем, что в очаге воспаления обмен веществ происходит особенно интенсивно, притом извращенно — в ходе обмена образуется много высоко реакционно способных крупномолекулярных соединений. Все это стимулирует и облегчает превращение неполных антигенов — лекарственных веществ — в полные антигены. Следовательно все препараты, которые вызывают раздражение в месте введения, потенциально более опасны в отношении сенсибилизации организма.

Сенсибилизация определяется и длительностью контакта антигена с белками организма. Как правило, быстро выделяемые из организма вещества обладают менее выраженной сенсибилизирующей способностью, чем пребывающие в организме более длительное время. Поэтому всякие депо-препараты вызывают чаще аллергические осложнения (например, бициллин чаще, чем бензилпенициллин). Задержка лекарственного вещества в организме может быть обусловлена и понижением его биотрансформации при поражениях печени или уменьшением выделения через почки при их заболеваниях. В этих случаях антигенные свойства лекарственных средств соответственно усиливаются. Также и длительность применения имеет большое значение — чем продолжительнее применяется лекарственное средство, тем больше вероятность и опасность алергизации. Один и тот же антиген, в зависимости от разных условий, может вызвать аллергический процесс различной интенсивности. Активность сенсибилизации в основном зависит от: 1) иммунологических процессов, 2) чувствительности нервной системы и 3) количества антигена. При максимальной чувствительности даже минимальное количество антигена может быть причиной самых тяжелых проявлений. В других случаях имеется некоторая связь между количеством антигена и интенсивностью реакции. Как



известно, в связи с увеличением концентрации туберкулина усиливается вызванная им реакция кожи.

О наличии корреляции между количеством аллергена и интенсивностью кожной реакции свидетельствует следующий пример.

Больной Л., 44 лет, поступил в отделение факультетской терапии 9.1 1965 г. Заболел 5 месяцев назад. После ранения ноги лечился антибиотиками и кортикостероидами. После применения 400 мг преднизолона появились признаки сахарного диабета. Лабораторные данные при поступлении: моча — удельный вес 1,032, сахара 3%, ацетона ++; в крови 350 мг% сахара. Во время лечения инсулином (по 40 единиц в сутки) сахар из мочи исчез, уровень его в крови снизился до 124 мг%. Однако на 10-й день лечения в местах инъекции инсулина стали появляться инфильтраты, отмечались покраснения кожи диаметром 4 см. Местные изменения сопровождались субфебрильной температурой, общей слабостью и головными болями. В связи с развившимся феноменом Артюса инсулин заменили оранилом; произвели внутрикожную пробу с инсулином: от 1 единицы этого препарата диаметр эритемы на месте реакции кожи достиг 2 см, от 3 единиц — 3 см, от 5 единиц — 4 см. Реакции на коже развились через 5—10 минут и продолжались 1—2 суток.

Полный или неполный антиген проникает в организм тремя основными естественными путями: 1) через кожу и слизистые оболочки, 2) перорально и 3) через дыхательные пути. Для медикаментозных антигенов имеются и многочисленные искусственные пути: подкожные, внутримышечные, внутривенные, внутрибрюшинные, внутриплевральные и др.

Прежде чем попасть в организм естественным путем, антиген должен преодолеть соответствующие барьеры, которые можно разделить на внешние и внутренние. К внешним барьерам относятся кожа и слизистые оболочки, к внутренним — в первую очередь лимфатические узлы и печень. Внешние барьеры ограждают организм от проникновения многочисленных агрессивных частиц. Различные повреждения кожи на много облегчают внедрение антигенов. Немалая часть антигенов, в том числе и раздражающие медикаменты, поражают естественные внешние барьеры и тем самым обеспечивают себе путь для проникновения внутрь организма.

Клиника аллергических проявлений зависит от разных факторов. Немалое значение имеют особенности аллергена, в том числе и медикамента. Аллергические проявления, вызываемые наиболее часто употребляемыми лекарственными средствами, приведены в табл. 4.

Аллергизирующее действие медикамента зависит и от способа его введения. Средства, принимаемые через рот, значительно реже вызывают аллергические реакции, чем вводимые парентеральным путем. Однако неаллергические заболевания пищеварительного тракта, механические повреждения его слизистой оболочки, дистрофические и атрофические изменения способствуют внедрению антигена. Опасными являются внутрикожные введения.



ТАБЛИЦА  
АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ РАЗЛИЧНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Название лекарства	Аллергические поражения	Кожные прояв- ления	Анемия	Лейкопе- ния	Тромбоци- топения	Панци- топения	Синдром сывороточ- ной болезни	Лихорадка	Шок	Бронхиаль- ная астма	Гепатит
Адреналин											
АКТГ						+					
Акрихин (хинакрин)						+++					
Амидопирины											
Аминазин											
Анальгин											
Андрогены											
Антипирины											
Антигистаминные сред- ства											
Атропин											
Ацетилсалициловая ки- слота (аспирин)		+							++	++	
Барбитураты											
Борная кислота											
Бромиды											
Бутадион		+					++				
Вакцины		++									
Висмута препараты (ор- ганические)		+					+	+			
Гексаметилен-тетрамин (уротропин)											
Гепарин											
Гризеофульвин		+							+		
Дифенин								+			
Железа препараты											
Золота препараты		+					++	+			
Йодиды		++									

Изониазид											
Искус. пил.											
Ипекакуана											
Камфора											
Кокарбоксилаза											
Кортизон											
Кумариновая группа											
Кураре											
Левомецетин (хлорам- феникол), синтомицин											
Ментол											
Мепротан											
Мерказолил											
Метилморфин (коденин)											
Морфин											
Наперстянка											
Никотиновая кислота											
Новокаин и другие мест- ные анестетики											
Новокаин-амид											
Окситетрациклин (терра- мицин)											
Опнаты											
Органопрепараты											
Парааминосалициловая кислота											
Пенициллин		+				+					
Пиперазин								+			
Пиридоксин (вита- мин В <sub>6</sub> )								+	+		
Раувольфия											
Резорцин											
Реопирин											
Ртутные препараты (орга- нические)							++	+			+



ТАБЛИЦА 4

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ РАЗЛИЧНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Аллергические поражения	Кожные проявления	Анемия	Лейкопения	Тромбоцитопения	Панцитопения	Синдром сывороточной болезни	Лихорадка	Шок	Бронхиальная астма	Гепатит
Название медикамента										
Адреналин	+									
АКТГ	++				+	+	+	+		
Акрихин (хинакрин)	+++				+++					
Амидопирины	++		+++	+						
Аминазин	++		++				+			
Анальгин	+		+						+	
Андрогены	+									
Антипирин	++		+		+					
Антигистаминные средства	++		++			+	+	+	+	
Атропин	+								+	
Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	+							+++	++	
Барбитураты	++		+			++				
Борная кислота	+									
Бромиды	+++									
Бутадион	++		+	++	+	++	+			
Вакцины	++			+		++	+			
Висмута препараты (органические)	++					++	+			
Гексаметилен-тетрамин (уротропин)	++									
Гепарин	+									
Гризеофульвин	+									
Дифенин	++	+	+	+	++			+		
Железа препараты	+						+			
Золота препараты	+++			++						
Йодиды	+++					++	++			

Изониазид

Инсулин

Ипекакуана



Изониазид	+									
Инсулин	+									
Ипекакуана	++									
Камфора	-									
Кокарбоксилаза	-									
Кортизон	+									
Кумарина группа	+									
Кураре	+									
Левомецетин (хлорам- феникол), синтомицин	+			+++						
Ментол	+									
Мепротан	+									+
Мерказолил	+									
Метилморфин (кодеин)	+									
Морфин	+									
Наперстянка	++									
Никотиновая кислота	++									
Новокаин и другие мест- ные анестетики	++									
Новокаин-амид	+	++	++							++
Окситетрациклин (терра- мицин)	+									
Опиаты	+									
Органопрепараты	++			+					++	
Парааминосалициловая кислота	++		+	+	+				+	++
Пенициллин	+++	+			+++	+++	+++			+
Пиперазин	+									
Пиридоксин (вита- мин B <sub>6</sub> )	+									
Раувольфия	+									
Резорцин	+									
Реопирин	+	+	+		++					+
Ртутные препараты (орга- нические)	+++	+	+	++	++	+	++			



Продолжение

30

Название медикамента	Аллергические поражения	Кожные проявле- ния	Анемия	Лейко- пения	Тромбо- цитопения	Панцито- пения	Синдром сывороточ- ной болезни	Лихорадка	Шок	Бронхи- альная астма	Гепатит
Салицилаты		+++		++	+	+	++		+	- +	
Сантонин		+									
Стрептомицин		+++		++	+	+	+++	++	++	+	+
Сульфаниламидные пре- параты		+++	+	++	+	+	+++	+++	+++	++	
Сыворотки		++							+	+	
Тиамин (витамин B <sub>1</sub> )		++									
Тифен		++									
Тиоурацилы		+		+							
Фенацетин											
(ацетофенетидин)		++	+	+							
Фенолфталеин		++									
Фибринолизин		+									
Фурацилин		+									
Хингамин		+									
Хинидин		++		+	+++		++	++			
Хинин		+++	+	+	++		++	+			
Хлорамин		+									
Хлоралгидрат		+						+			
Хлортетрациклин (био- мицин)		++					+	+			+
Цианокобаламин (вита- мин B <sub>12</sub> )		+									
Цинхофен (атофан)		+++		+			+	++	+		+
Цитостатические препа- раты		+									
Эфедрин		+									
Эритромицин, олеандо- мицин		+									
Эстрогены		+			++	+	+				++
Эуфиллин		+								+	

Условные обозначения: +отмечаются единичные случаи; ++отмечается несколько чаще; +++отмечается часто.

низм  
ных  
разд  
акции  
разв  
пато  
Е  
лино  
реакт  
вые  
не м  
к оди  
тори  
реакт  
в им  
Наде  
сущ  
у жи  
чески  
назы  
на д  
физи  
тель  
П  
не су  
Асто  
цитон  
верх  
рий  
фига  
не на  
разо  
ной  
путе  
пола  
ству  
клет  
генн  
а за  
А  
ткан  
быть  
вива  
ленн  
топе



## АНТИТЕЛА

Синтез антител связан с синтезом глобулинов. В организме может вырабатываться от 100 000 до 1 000 000 различных видов антител (М. М. Желтаков, Б. А. Сомов). А. Д. Адо разделяет антитела, обнаруживаемые при аллергических реакциях на три типа: 1) антитела, собственно определяющие развитие патологических изменений, 2) антитела — свидетели патологического процесса и 3) защитные антитела.

Еще недостаточно изучено, к какому типу иммуноглобулинов сыворотки крови относятся аллергические антитела или реактины. Как указывает А. Д. Адо (1968), весьма разноречивые данные объясняются тем, что реактины гетерогенны и они не могут, следовательно, в принципе быть отнесены лишь к одному типу иммуноглобулинов. Полученные в его лаборатории данные свидетельствуют именно о такой возможности: реактинная активность в большей части случаев обнаружена в иммуноглобулине  $\gamma A$  и частично в иммуноглобулине  $\gamma G$ . Надо отметить, что иммунохимические свойства реактинов существенно отличаются от сходных антител, образующихся у животных. В развитии защитных механизмов при аллергических реакциях немедленного типа важную роль играют так называемые блокирующие антитела, образующиеся в ответ на длительное и интенсивное введение аллергена. По своим физико-химическим и биологическим свойствам они значительно отличаются от реактинов и относятся к  $\gamma_2$ -глобулинам.

По вопросу о механизме действия аллергических антител не существует единого мнения. Согласно аллергической теории Astoyd (1949), медикамент-гаптен при аллергической тромбоцитопении, например, фиксируется на белковой молекуле поверхности тромбоцита, образуя антигенный комплекс, который вызывает образование антител. По мнению автора анафилактической теории Miescher (1952), аллерген фиксируется не на форменных элементах крови, а на белках плазмы. Образовавшийся комплекс из белка плазмы с аллергеном, с одной стороны, и антитела — с другой, фиксируется на клетке путем простой адсорбции и разрушает ее. Moeschlin (1953) полагает, что антиген образуется путем соединения соответствующего медикамента с сывороточным белком, и что на клетках крови фиксируются сначала антитела, а потом антигенный комплекс, вызывая, таким образом, агглютинацию, а затем и повреждение клетки.

Аллергические антитела, поражающие клетки крови или тканей, относятся к антиклеточным антителам. Они могут быть специфическими и давать аллергические реакции, развивающиеся только при введении одного и только определенного медикамента. Как указывает Dausset, при тромбоцитопенической пурпуре, вызванной хинином, пробы с хиниди-



ном давали отрицательный результат, хотя хинин и является изомером хинидина. В других случаях сенсibilизация к одному медикаменту вызывает повышенную чувствительность и к другим лекарственным препаратам, близким по химической структуре.

Аллергический процесс повреждает ткани и их клетки, таким образом содействует развитию аутоантигенов. Как указывает Е. Брусиловский (1968), установлено, что в сыроворотке крови у больных аллергической бронхиальной астмой по мере прогрессирования заболевания начинают появляться и неполные противолегочные антитела. Автор это связывает с приобретением легочной тканью антигенных свойств. Другими словами, бронхиальная астма — гетероаллергическое заболевание — как бы обрастает при своем прогрессировании аутоиммунным компонентом. Однако нередко обнаруживаемые аутоантитела, особенно в невысоком титре, являются только сопутствующим явлением.

## КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

Кроме специфического гуморального иммунитета, существует неспецифический, к которому в первую очередь относится открытый еще И. И. Мечниковым клеточный иммунитет.

Борьба с антигеном — достаточно сложный процесс, в котором участвуют как гуморальные, так и клеточные элементы. Основываясь на исследованиях с мечеными антигенами (немедикаментозной природы), Р. Спейрс приходит к выводу, что она осуществляется при совместном участии нескольких типов клеток, выполняющих специфические функции. Нейтрофилы, тучные клетки и эозинофилы нужны в основном как источник ферментов; они вместе с антигеном поглощаются макрофагами, атакующими антиген. Макрофаги, в которых уже содержатся остатки антигена, введенного в первый раз, набухают, а затем разрушаются. Таким образом, освобождаются вещества, усиливающие воспалительную реакцию и привлекающие сюда новые клетки. Последние делятся и образуют большое количество антител.

Еще 20 лет назад являлось господствующим мнение, что антитела образуются в больших клетках, поглощающих антигены, так называемых макрофагах. Позднее Astrid Fagreuз впервые высказала предположение, что антитела образуются в особых специализированных клетках — плазмочитах, которые появляются в большом количестве на месте заражения. Д. Носсаль, работая с антигеном немедикаментозного происхождения, пришел к выводу, что каждая клетка производит антитела только одного типа, т. е. существует принцип: одна клетка — один тип антител. Он указывает, что зрелый



плазмоцит выглядит во всех отношениях, как типичная секреторная клетка. В его цитоплазме имеется двойная мембрана, образующая сложную сеть, испещренную мелкими черными точками. Это рибосомы — крошечные мастерские, производящие белки. Рибосомы соединяются в так называемые полисомы, напоминающие бусинки на нитке, причем такой «ниткой» в полисоме служит молекула информационной РНК, в которой закодирована информация о синтезе белка; рибосомы считывают эту информацию с цепи РНК так же, как машина считывает задание с перфорированной ленты.

На основании своих опытов М. Кон и Э. Леннокс делают вывод, что многие плазмоциты способны к одновременному образованию антител различных типов. Кроме того, согласно их утверждению, к синтезу антител способны не только плазмоциты, но и малые лимфоциты. Р. Спейрс полагает, что после того, как антиген проникает в ткань, он вскоре почти целиком разрушается в результате совместных усилий разнообразных «воспалительных» клеток. Однако часть антигена сохраняется в макрофагах, где он каким-то образом связывается с молекулой или комплексом молекул РНК. После соединения друг с другом антиген и РНК утрачивают активность и становятся, кроме того, неуязвимыми для действия ферментов. Сложный комплекс антиген—РНК не разрушается в процессе обычного клеточного обмена и передается от одного поколения клеток к другому, оставаясь интактным до повторного появления антигена. В последнем случае разрушается комплекс антиген—РНК и возникает интенсивная реакция.

Несмотря на то что мнения по вопросу о функции отдельных элементов белой крови в борьбе с антигеном еще расходятся, нет никакого сомнения в том, что все они, в зависимости от типа реакции, принимают соответствующее участие в ней. Нейтрофилы являются фагоцитами и нужны как источник ферментов. Тканевая эозинофилия относится к закономерным явлениям аллергических реакций немедленного типа и установлена как нашими исследованиями, так и многочисленными данными других авторов, полученными при изучении материала биопсий.

Esslier и сотрудники пришли к заключению, что только немедленная реакция обязательно сопровождается эозинофилией. Л. М. Ишимова (1968) указывает, что при крапивнице эозинофилы оказываются доминирующими клетками отечной ткани. Возможно, что эозинофилы здесь выполняют специальную функцию, так как они, согласно данным Kowach (1950), Archer (1960), Werkauter (1953), обладают антигистаминными и антигепаринными свойствами. Они инактивируют продукты секреции тучных клеток.

Немалое внимание уделяется базофилам, которые, как и тучные клетки, являются в некоторых аспектах антагонистами эозинофилов. Имеется выраженное функциональное



сходство между базофилами и тучными клетками, которое проявляется прежде всего в том, что и те и другие содержат метакроматические зерна, богатые гепарином и гистамином. В тех и других клетках в присутствии либераторов гистамина происходит дегрануляция, сопровождающаяся иногда разрывом клетки. Выход из клеток метакроматических гранул наблюдается под влиянием различных как специфических (аллерген), так и неспецифических (холод, механическая травма, бактериальные токсины) факторов (Л. М. Ишимова).

Levaditi (1902), Proescher (1909), Capocaccia (1929), Cattaneo (1933) и др. наблюдали увеличение количества базофилов в крови кролика при инъекциях белкового антигена. Значительную базофилию в связи с сенсibilизацией отметили Winqvist (1960), также Chan и Jaffey (1960). Однако у экспериментальных животных при анафилактическом шоке число базофилов значительно снижается, иногда до полного исчезновения.

Исследования количества базофилов в крови выявили разноречивые данные. Они, по-видимому, получились таковыми потому, что при изучении базофилов не было обращено внимание на тип аллергических реакций. Ряд авторов установил, что при аллергических реакциях немедленного типа наблюдается уменьшение числа базофилов в периферической крови. Проводившиеся нами исследования показали, что в указанных случаях имеется и местная базофилия. Некоторые авторы считают, что базофилия характерна для аллергических реакций замедленного типа (цит. по Klare). Мы выявляли местную базофилию, при которой количество базофилов колебалось в пределах 1—3%.

В аллергических реакциях замедленного типа особую роль играют сенсibilизированные лимфоциты. Путем перенесения лимфоидных органов от алергизированного организма в здоровый можно перенести и повышенную чувствительность. Согласно наиболее распространенной точке зрения, способность лимфоидных клеток передавать замедленную аллергию обусловлена фактором переноса, природа и химическая структура которого не установлены. Новейшие исследования показывают, что сенсibilизация замедленного типа зависит от специфической функции сенсibilизированных лимфоцитов, в которых образуются иммуноглобулины (Weck, 1967). Таким образом, участие форменных элементов белой крови в реакциях организма зависит от их типа, а исследование клеточного иммунитета может дать ценные сведения о типе воспалительной или аллергической реакции.

#### МЕСТНАЯ КЛЕТОЧНАЯ РЕАКЦИЯ

Особенности клеточного иммунитета выражаются неспецифической тканевой клеточной реакцией, которая все-таки в некоторой степени зависит как от антигена, так и от харак-



тера местной реакции. В зависимости от разных факторов развиваются разнообразные клеточные реакции. Однако часто встречаются три типа местной клеточной реакции. При остром гнойном инфекционном процессе в воспалительном очаге скапливается большое количество лейкоцитов, подавляющее большинство которых составляют нейтрофилы. Совершенно иной состав клеточных элементов обнаруживается при аллергическом процессе немедленного типа, когда наряду с наплывом других клеточных элементов развивается местная тканевая эозинофилия, которая отсутствует при аллергических реакциях замедленного типа. В последнем случае клеточный инфильтрат при местных реакциях состоит из моноцитов, лимфоцитов, макрофагов и гистиоцитов. Большинство инфильтрирующих клеток имеет гематогенное происхождение. Можно полагать, что после сенсibilизации специфические мононуклеарные клетки проникают из сосудов в ткань и превращаются в макрофаги и гистиоциты (Н. В. Медуницын).

Во всех указанных трех типах острого патологического процесса соответствующие форменные элементы крови сначала скапливаются в капиллярах патологического очага, а позже проникают в окружающую ткань. Исследование крови, полученной из этих капилляров, помогает еще до проявления известных клинических признаков вскрыть некоторые особенности патологического процесса. Таким образом, исследование местной капиллярной лейкоцитарной реакции применяющимися нами методами имеет определенное диагностическое значение (см. стр. 107).

Увеличенное количество лейкоцитов в тканях встречается довольно часто. Группа французских исследователей, изучая распределение в организме полиморфноядерных лейкоцитов, обнаружила, что эти клетки проводят большую часть своей жизни вне кровотока. Они указывают, что легкие являются главным, если не единственным местом задержки лейкоцитов при лейкопении.

Можно сомневаться в том, что распределение лейкоцитов в организме зависит только от легких. Но на тот факт, что значительная часть лейкоцитов задерживается в тканях и капиллярах, указывают исследования ряда авторов. А. Я. Губергриц (1959), Е. В. Журавлев (1964), И. С. Кардонский (1954), М. Л. Фарбер с соавторами (1969), М. Л. Смоленский и Е. В. Багданович, А. И. Чукавина и др. описали рефлекторный местный лейкоцитоз в крови, взятой из области болевых ощущений. Мы исследовали количество лейкоцитов в местах поражения кожи у больных коллагенозами. Оказалось, что существует как местный лейкоцитоз, так и местная лейкопения (1963). Местные изменения количества лейкоцитов обусловлены не только рефлекторными механизмами, но и их способностью самостоятельно передвигаться (хемотаксис).

Мы определяли количество лейкоцитов в местах ощущения боли и поражений кожи у больных коллагенозами. Исследование 24 лиц показало, что число лейкоцитов в крови, взятой из пальца, значительно отличается от данных исследования крови, взятой из пораженного или болезненного места. Эта разница выходит за пределы возможных случайных ошибок. Если раз-



ница в числе эритроцитов колебалась в пределах 1—10%, то разница в количестве лейкоцитов в 1 мм<sup>3</sup> только в 7 случаях не достигала 1000, а у всех остальных больных доходила до 1100—8400, т. е. иногда превышала количество лейкоцитов в 1 мм<sup>3</sup> общей периферической крови более чем на 100%. Эти исследования наглядно показывают, что местный капиллярный лейкоцитоз в основном зависит от хемотаксиса.

Как указывают Siess, Duchon, Merchant, Polak и Polakova, активность лейкоцитов зависит от их подвижности. Представляют интерес экспериментальные исследования Smith и др. Они, пользуясь методом Агерна, наблюдали за движением лейкоцитов в капиллярах кроликов. Фагоциты, циркулирующие в крови, после введения бацилл Фридлендера начинали двигаться как амебы по направлению к бациллам даже против тока крови и прикреплялись к стенкам капилляров. По-видимому, хемотаксис играет решающую роль в миграции лейкоцитов в очаги аллергического процесса и скопления антигена. Указанные механизмы приводят к скоплению лейкоцитов в очагах реакции антиген — антитело вначале только в капиллярах, а позже вследствие диапедеза и в пораженных тканях. Исследование крови взятой из этих капилляров, может раньше выявить аккумуляцию лейкоцитов, чем биопсия тканей.

Существует избирательный хемотаксис лейкоцитов, который зависит от характера антигенов и от патологического процесса. В одних случаях он сильнее выражен в отношении эозинофилов, в других — в отношении лимфоцитов и т. д. Дифференцированное исследование местного капиллярного лейкоцитоза помогает определить характер патологического процесса и тип аллергических реакций.

Таким образом, кроме давно известной местной тканевой клеточной реакции, существует местная капиллярная лейкоцитарная реакция, исследование которой может иметь диагностическое значение.

В клеточных иммунных процессах, кроме лейкоцитов, в том числе и лимфоцитов, в крови и лимфатических узлах участвуют тучные клетки, макрофаги, гистиоциты, плазмоциты и другие клеточные элементы, которые не обнаруживаются при исследовании общей периферической крови. Определение местных изменений количества лейкоцитов только частично отражает особенности клеточного иммунитета. Однако эти исследования могут дать ценные сведения о борьбе организма с антигенами.

Местная клеточная реакция не ограничивается только указанными выше изменениями. Еще имеется местная пристеночная лейкоцитарная реакция, которая часто развивается в тех случаях, когда антиген поступает в ткани не гематогенным путем, а через слизистую оболочку дыхательных путей, органов пищеварения, урогенитальной системы и т. д. Таким образом, уже в стенке дыхательных путей, альвеол, пищеварительного тракта и других органов развивается реакция антиген — антитело, за которой следуют местная капиллярная и тканевая клеточная реакции. Скопившиеся в патологическом очаге клеточные элементы проникают через слизистую оболочку и обуславливают пристеночную клеточную реакцию,



в которой могут участвовать не только лейкоциты, но и другие клетки, имеющие какое-то отношение к клеточному иммунитету.

Таким образом, местная клеточная реакция при остром поражении некоторых внутренних органов состоит из: 1) местной капиллярной клеточной реакции, 2) местной тканевой клеточной реакции и 3) местной клеточной реакции, обнаруживаемой в выделениях из некоторых внутренних органов (табл. 5). Цитологическое исследование мокроты, выделений из носа, испражнений и мочи отражает как пристеночную реакцию, так и местную тканевую реакцию. Таким образом, важные сведения о процессах клеточного иммунитета может дать и исследование пристеночной клеточной реакции.

ТАБЛИЦА 5  
МЕСТНАЯ КЛЕТЧНАЯ РЕАКЦИЯ

Клеточная реакция	Типы острых патологических процессов	Гнойно-токсические инфильтраты	Аллергические поражения		Методы исследования
			немедленного типа	замедленного типа	
Тканевая клеточная реакция		Лейкоцитарная инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами (нейтрофильный тканевой нейтрофилез)	Тканевой нейтрофилез и тканевая эозинофилия	Инфильтрация моноцитами, лимфоцитами, макрофагами и гистиоцитами	Биопсия
Капиллярная клеточная реакция		Нейтрофильный лейкоцитоз и эозинопения	Местный капиллярный нейтрофильный лейкоцитоз и эозинофилия	Местный капиллярный лимфоцитоз, лейкопения, нейтрофилопения, базофилия	Проба местной лейкоцитарной реакции и проба местной эозинофилии
Местная клеточная реакция, обнаруживаемая в выделениях из некоторых органов (дыхательных путей, кишечника и др.)		Нейтрофильный лейкоцитоз и эозинопения	Местный нейтрофильный лейкоцитоз и местная эозинофилия	Нередко местный лимфоцитоз	Цитологическое исследование мочи, мокроты, выделений из носа, кала (особенно слизи в нем)



## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

Исследованию клеточного иммунитета уделялось мало внимания. Некоторое отношение к клеточному иммунитету имеют следующие методы исследования: определение базофилов в инфильтративных элементах по Aspergen, реакция Шелли, лейкопеническая проба, определение бласттрансформации лимфоцитов, исследование цитопатического действия лимфоцитов, метод М. А. Ясиновского для определения интенсивности миграции лейкоцитов на поверхность слизистых оболочек, проба кожного окна; исследование фагоцитарной активности лейкоцитов, в том числе и аутофагоцитоза (Ю. К. Купчинскас, 1963), фосфатазной активности нейтрофилов, насыщенности их гликогеном и определение осмотической стойкости лейкоцитов. Большинство из указанных проб в диагностике аллергических поражений еще не применялись. Пробы, связанные с исследованием базофилов, дают малодостоверные результаты.

При поражениях кожи соответствующие сведения о местной клеточной реакции дают предложенные нами пробы: проба местной эозинофилии и проба местной лейкоцитарной реакции (см. стр. 105). Биопсия является наилучшим методом исследования местной тканевой реакции. Однако это неудобный метод для исследования поражения кожи и почти не пригоден для определения типа патологического процесса во внутренних органах.

Мы изучили местную лейкоцитарную реакцию в четырех группах больных. В первой группе (50 больных) местный лейкоцитоз исследовали в области положительных кожных аллергических проб немедленного типа, во второй группе (52 больных) кровь брали из области положительной туберкулиновой пробы (аллергическая реакция замедленного типа). Третья группа состояла из 19 больных с гнойными инфильтратами кожи, а четвертая группа — из 40 больных с ложноположительными внутрикожными пробами. Оказалось, что при проведении внутрикожных проб с сильно раздражающими медикаментами нередко возникает выраженная эритема и небольшой волдырь неаллергической природы (ложноположительная внутрикожная проба), развившиеся как местная неспецифическая реакция на внутрикожное раздражение. Таким образом, получились очаги токсических поражений кожи, на которых мы изучали местную лейкоцитарную реакцию.

Исследование местных изменений количества лейкоцитов показало, что при аллергических реакциях немедленного типа бывает местный лейкоцитоз, часто превышающий общий на 3000—6000 лейкоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  крови (табл. 6). Разница статистически достоверна ( $P < 0,001$ ). При аллергических реакциях замедленного типа через 48 часов была обнаружена местная лейкопения. Характерной чертой как инфекционных, так и токсических поражений был еще более, чем при аллергических реакциях немедленного типа, выраженный местный лейкоцитоз ( $P < 0,001$ ). Местный лейкоцитоз и местная эозинопе-



ния свидетельствуют о том, что как инфекционные, так и токсические поражения кожи вызывают аналогичную местную лейкоцитарную реакцию.

Исследование базофилов показало, что в капиллярах кожи при аллергических поражениях кожи немедленного типа они отсутствуют. Очевидно, этот процесс вызывает дегрануляцию не только тучных клеток, но и базофилов. Наоборот, при аллергических реакциях замедленного типа часто устанавливали местную базофилию в пределах 2—7%.

При аллергических процессах замедленного типа важную роль играют сенсibilизированные лимфоциты. При инфекционных, токсических и аллергических поражениях кожи немедленного типа обычно обнаруживается местная лимфопения. Местный лейкоцитоз в этих случаях развивается за счет местного нейтрофилеза. Аллергическая реакция замедленного типа в первые сутки какими-либо другими особенностями, кроме местной эозинопении, не характеризуется. Однако через 48 часов в подавляющем большинстве случаев мы обнаружили местную лейкопению и местный лимфоцитоз. Диаметрально противоположно изменяется количество нейтрофилов. Закономерных изменений количества моноцитов мы не обнаружили.

При гнойных поражениях кожи в общей периферической крови развивается значительная эозинопения, она бывает менее выражена в крови, полученной из участка патологических изменений. Аналогичные данные о местной эозинофилии мы получили при токсических поражениях кожи.

ТАБЛИЦА 6  
НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕСТНОЙ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ РЕАКЦИИ

	Число больных	Среднее количество лейкоцитов в 1 мм <sup>3</sup> крови из пораженных мест	Среднее количество лейкоцитов в 1 мм <sup>3</sup> крови из пальца	P (по отношению к количеству лейкоцитов в 1 мм <sup>3</sup> общей периферической крови)	Средний процент лимфоцитов в крови из пораженных мест	Средний процент лимфоцитов в крови из пальца	P (по отношению к проценту лимфоцитов в 1 мм <sup>3</sup> общей периферической крови)
Кожная аллергическая проба немедленного типа	50	10 592 ± 238	6 850 ± 219	< 0,001	17 ± 0,6	25,3 ± 1	< 0,001
Туберкулиновая проба	52	5 011 ± 207	6 611 ± 275	< 0,001	37,6 ± 0,17	24 ± 0,13	< 0,05
Область подкожного абсцесса	19	14 230 ± 1041	7 385 ± 423	< 0,001	13,3 ± 3,3	25 ± 1	< 0,01
Область ложноположительных внутрикожных проб	40	14 168 ± 406	7 583 ± 92,5	< 0,001	18,5 ± 0,9	24 ± 0,9	< 0,01



ния свидетельствуют о том, что как инфекционные, так и токсические поражения кожи вызывают аналогичную местную лейкоцитарную реакцию.

Исследование базофилов показало, что в капиллярах кожи при аллергических поражениях кожи немедленного типа они отсутствуют. Очевидно, этот процесс вызывает дегрануляцию не только тучных клеток, но и базофилов. Наоборот, при аллергических реакциях замедленного типа часто усугублялись местную базофильную в пределах 2—7%.

При аллергических процессах замедленного типа важную роль играют сенсibilизированные лимфоциты. При инфекционных, токсических и аллергических поражениях кожи немедленного типа обычно обнаруживается местная лимфопения. Местный лейкоцитоз в этих случаях развивается за счет местного нейтрофилеза. Аллергическая реакция замедленного типа в первые сутки какими-либо другими особенностями, кроме местной эозинопии, не характеризуется. Однако через 48 часов в подавляющем большинстве случаев мы обнаружили местную лейкопению и местный лимфоцитоз. Диаметрально противоположно изменяется количество нейтрофилов. Закономерных изменений количества моноцитов мы не обнаружили.

При гнойных поражениях кожи в общей периферической крови развивается значительная эозинопения, она бывает менее выражена в крови, полученной из участка патологических изменений. Аналогичные данные о местной эозинофилии мы получили при токсических поражениях кожи.

ТАБЛИЦА 6  
НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕСТНОЙ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ РЕАКЦИИ

	Число больных	Среднее количество лейкоцитов в 1 мм <sup>3</sup> крови из пораженных мест	Среднее количество лейкоцитов в 1 мм <sup>3</sup> крови из пальца	P (по отношению к количеству лейкоцитов в 1 мм <sup>3</sup> общей периферической крови)	Средний процент лимфоцитов в крови из пораженных мест	Средний процент лимфоцитов в крови из пальца	P (по отношению к проценту лимфоцитов в 1 мм <sup>3</sup> общей периферической крови)
Кожная аллергическая проба немедленного типа	50	10 592 ± 298	6 850 ± 219	< 0,001	17 ± 0,6	25,3 ± 1	< 0,001
Туберкулиновая проба	52	5 011 ± 207	6 611 ± 275	< 0,001	37,6 ± 0,17	24 ± 0,13	< 0,05
Область подкожного абсцесса	19	14 230 ± 1041	7 385 ± 423	< 0,001	13,3 ± 3,3	25 ± 1	< 0,01
Область ложноположительных внутрикожных проб	40	14 168 ± 406	7 983 ± 92,5	< 0,001	18,5 ± 0,9	24 ± 0,9	< 0,01



Наши исследования показывают, что проба местной лейкоцитарной реакции помогает отличить аллергические проявления от неаллергических поражений и аллергические реакции немедленного типа от таких же реакций замедленного типа.

Эта проба относится к неспецифическим реакциям и дает новую информацию о развитии клеточного иммунитета. Поэтому данный тест является новым критерием в диагностике аллергических заболеваний.

## ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСТНОЙ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ РЕАКЦИИ В МОКРОТЕ

Для определения местной клеточной реакции при поражениях некоторых внутренних органов применяется цитологическое исследование мочи, мокроты, выделений из носа, кала (особенно слизи в нем) и т. д. Мы совместно с сотрудником нашего института Н. П. Индрелене изучали значение определения местной лейкоцитарной реакции для диагностики некоторых заболеваний легких, особенно аллергической природы.

При определении типа аллергических реакций у больных заболеваниями органов дыхания возникает много спорных вопросов. Heintz (1966) и др. считают, что при бронхиальной астме имеет место проявление реакций немедленного типа. Позднюю астму Г. В. Гургенидзе относит к аллергическим реакциям замедленного типа.

А. И. Борохов, В. П. Лукашенко, Т. Г. Анисимова исследовали антилегочные антитела у больных бронхиальной астмой и хроническими неспецифическими легочными заболеваниями или только воспалительными болезнями легких. Полученные данные позволили авторам отрицать прямое участие гуморальных антилегочных аутоантител в патогенезе инфекционно-аллергической бронхиальной астмы. Поэтому авторы полагают, что в развитии заболевания участвуют аллергические реакции замедленного типа, хотя они не отрицают возможности участия в патогенезе инфекционно-аллергической бронхиальной астмы обоих механизмов — аллергических реакций немедленного и замедленного типа.

Н. В. Адрианова с соавторами, определяли внутрикожные пробы с аутовакциной у больных с инфекционно-аллергической бронхиальной астмой. Они установили, что в ответ на инъекцию вакцины развиваются аллергические реакции как немедленного, так и замедленного типа. Однако определение типа аллергических реакций только на основании титра антител, особенно аутоантител, является сложным и недостаточно достоверным. В настоящее время имеется основание полагать, что при инфекционно-аллергической бронхиальной



астме могут развиваться оба типа аллергических реакций, и только недостаточно совершенные методы исследования могут показать одинаковый тип реакции. Этот вопрос мы изучали на основании исследования местной лейкоцитарной реакции в мокроте (см. стр. 109).

Всего мы обследовали 24 больных бронхиальной астмой. У 22 из них была инфекционно-аллергическая форма заболевания, у 2 — неинфекционно-аллергическая. Наиболее часто заболеванию предшествовали воспалительные процессы в верхних дыхательных путях, такие, как хронический бронхит и хроническая пневмония. Все больные были обследованы в фазе обострения бронхиальной астмы и сопутствующих воспалительных заболеваний легких.

Среди больных бронхиальной астмой было 10 мужчин и 14 женщин. В возрасте до 40 лет 4 больных и старше 40 лет 20 больных. У большинства продолжительность заболевания превышала 5 лет. В контрольной группе было обследовано 28 больных с воспалительными заболеваниями легких. У 6 больных отмечалась острая и у 22 хроническая форма пневмонии. Среди них было 18 мужчин и 10 женщин. Большинство исследованных лиц были в возрасте старше 40 лет.

Результаты цитологического исследования мокроты представлены в табл. 7.

ТАБЛИЦА 7  
МЕСТНАЯ ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ РЕАКЦИЯ В МОКРОТЕ

Заболевания	Число боль- ных	Процент эозинофилов			Процент нейтрофилов			Процент лимфоцитов		
		пони- жен- ный	нор- маль- ный	повы- шен- ный	пони- жен- ный	нор- маль- ный	повы- шен- ный	пони- жен- ный	нор- маль- ный	повы- шен- ный
Бронхиальная астма	24	2	2	20	4	11	9	10	10	4
Воспалительные заболевания легких	28	7	20	1	—	3	25	23	3	2
Всего . . .	52	9	22	21	4	14	34	33	13	6

При цитологическом исследовании мокроты у большинства больных бронхиальной астмой (у 20 из 24) отмечена выраженная эозинофилия (от 9 до 48%). У 4 больных с инфекционно-аллергической формой заболевания при отсутствии явной эозинофилии констатирован лимфоцитоз до 36—47%. В контрольной группе с воспалительными заболеваниями легких у 25 больных отмечен нейтрофилез от 72 до 90% (клеточная реакция инфекционно-токсического воспалительного типа) и только у 2 лимфоцитоз.

Полученные данные показывают, что у всех обследованных нами больных в фазе обострения бронхиальной астмы в легких отмечались выраженные признаки аллергической реакции. При цитологическом исследовании мокроты у боль-



шинства обнаружена отчетливая эозинофилия, которая указывала на немедленный тип реакции или участие обоих типов аллергических реакций и в некоторых случаях — лимфоцитоз и эозинопению, характеризующих замедленный тип аллергической реакции. При неспецифических воспалительных легочных заболеваниях в мокроте была выявлена клеточная реакция инфекционно-токсического типа.

Цитологическое исследование мокроты, отражающее местную реакцию, помогает определить тип патологического процесса — инфекционный или аллергический, а в последнем случае — немедленного или замедленного типа. Таким образом, наши исследования подтверждают мнение тех авторов, которые считают, что при инфекционно-аллергической бронхиальной астме могут развиваться аллергические реакции как замедленного, так и немедленного типа.

### ФЕНОМЕН МЕСТНОЙ ЭОЗИНОФИЛИИ

Известно, что эозинофилия является важным признаком аллергических заболеваний. Этот признак как закономерное явление аллергических реакций немедленного типа подтвержден многочисленными исследованиями на материале биопсий. В случаях аллергических реакций немедленного типа развивается феномен местной эозинофилии, т. е. скопление эозинофилов в местах, пораженных аллергическим процессом: при аллергической бронхиальной астме — в тканях легких, при колите — в стенке толстого кишечника и т. д. Феномен местной эозинофилии состоит из: 1) местной тканевой эозинофилии (эозинофильной инфильтрации), 2) местной капиллярной эозинофилии и 3) местной эозинофилии, обнаруживаемой в выделениях из некоторых внутренних органов.

При аллергических заболеваниях, особенно лекарственного происхождения, очень часто поражается кожа, и в случаях реакции немедленного типа в очагах поражения развивается местная эозинофилия. Определяя ее, мы получили ценные диагностические сведения о происхождении патологического процесса. До сих пор имелся только один достоверный метод определения местной эозинофилии — гистологическое исследование биопсийного материала. Однако этот метод сложен, неудобен для больного и не может быть рекомендован для широкого применения. Поэтому для выявления эозинофилии обычно пользуются лишь исследованием крови.

Thiele (1954) утверждает, что самым важным гематологическим показателем аллергического состояния является эозинофилия. Более или менее выраженное увеличение количества эозинофилов отмечалось и при медикаментозной аллергии.



И. А. Кассирский с соавторами (1955) при исследовании 300 больных, получавших пенициллин, увеличение количества эозинофилов до 10—30% констатировали у 29% больных. А. Д. Адо и Ю. П. Бородин (1966) из 125 больных, чувствительных к пенициллину, наблюдали эозинофилию у 30,4%. З. В. Матюшина (1958) обнаружила эозинофилию у 34% получавших пенициллин больных. По данным А. Я. Пытеля (1955), пенициллин и стрептомицин вызывают эозинофилию даже у 70% больных. Schultz и Ludwig (1956), основываясь на данных ряда авторов, указывают, что эозинофилия наблюдается более чем у половины получавших стрептомицин больных, и подчеркивают, что она может быть единственным симптомом стрептомициновой аллергии. У. А. Аскарлов при обследовании 700 больных, получающих антибиотики, обнаружил в лейкограмме от 5 до 45% эозинофилов у 62,3% больных. Частота эозинофилии главным образом зависит от причины, вызвавшей ее: пенициллиновая эозинофилия наблюдается у 64,7%, стрептомициновая — у 77,1%, биомициновая — у 54,8% и синтомициновая, а также левомицетиновая — у 37,7% больных. Следовательно, самой частой причиной эозинофилии был стрептомицин.

Mosonyi (1959) указывает, что однократная аппликация антигена вызывает начинающуюся через несколько часов и нарастающую в течение 3—4 дней эозинофилию. Степень такой эозинофилии не зависит ни от тяжести аллергического состояния, ни от вызвавшего ее агента. У. А. Аскарлов (1960) также считает, что нарастание процента эозинофилов обычно не зависит от количества применяемого антибиотика, а самая высокая эозинофилия наблюдается через 10—15 дней от начала лечения данным препаратом. Стрептомициновая эозинофилия проявляется позже, на 20—30-й день лечения этим антибиотиком, и она постепенно уменьшается даже без устранения причины. Х. Планельес и А. Харитонova (1965) обратили внимание на то, что при антибиотикотерапии количество эозинофилов начинает увеличиваться не сразу, а через 8—15 дней после начала лечения, и уменьшается через 2 недели или больше после его окончания.

Мы (1963) определяли количество эозинофилов в периферической крови у 84 лиц, страдающих аллергией: от 5 до 45% эозинофилов было обнаружено у 57,1% больных. В условиях пенициллиновой аллергии эозинофилия была найдена у 70% больных, а при стрептомициновой и норсульфазоловой — у 50% больных. Если симптомы аллергии прогрессировали медленно, то эозинофилия иногда проявлялась как один из более поздних симптомов и оставалась с небольшими колебаниями до конца клинически явной аллергии. Иногда, особенно после длительное время продолжавшейся аллергии, эозинофилия появлялась при исчезновении клинических симптомов аллергии и увеличивалась еще некоторое время даже после устранения вызвавшей ее причины.

Е. М. Тареев (1955), Thiele (1954), Rost (1958) и др. подчеркивают, что эозинофилия не всегда обнаруживается во время резко выраженного аллергического состояния. Sokolowska-Dekowa (1954) пришла к заключению, что ни клинически, ни экспериментально нельзя считать эозинофилию необходимым симптомом аллергии. Автор указывает, что у детей, страдающих тяжелой формой бронхиальной астмы и экссудативным диатезом, в остром периоде болезни в периферической крови эозинофилы или совсем отсутствовали, или их было незначительное количество, в то время как при нерезких аллергических состояниях наблюдалась значительная эозинофилия.

То же самое можно сказать и о медикаментозной аллергии. В остром периоде, особенно в случаях анафилактических



реакций или шока, число эозинофилов уменьшалось или они совсем отсутствовали (Х. Планельес и А. Харитонов, А. Лобанов, Б. Василяускас). По нашим данным, через несколько дней после шока число эозинофилов начинает увеличиваться.

Если кровь является шоковым органом, то эозинофилия в крови может достигать 80% и более. В других случаях обнаруживается как некоторая эозинофилия, так и эозинопения. Разноречивость данных зависит от типа и интенсивности аллергических реакций. Только при аллергических реакциях немедленного типа в шоковых органах развивается значительная местная эозинофилия. Бронхиальная астма сопровождается накоплением эозинофилов в легких, аллергический колит — в стенке толстого кишечника и т. д. Мы проверили местную эозинофилию в очагах аллергических поражений кожи. Оказалось, что кожные аллергические проявления немедленного типа бывают связаны с местной эозинофилией, а замедленного типа — с эозинопенией. Если в связи с аллергическими реакциями значительно усиливается образование эозинофилов, развивается эозинофилия, в других случаях местная эозинофилия приводит к уменьшению количества эозинофилов в крови. Даже усиленный эозинопоэз часто не может вполне компенсировать общую эозинопению, обусловленную местной эозинофилией, особенно при распространенных аллергических реакциях немедленного типа. Так, при эозинофильном инфильтрате легких в периоде максимального развития инфильтрата И. П. Лернер (1967) иногда обнаруживал эозинопению. Поэтому совершенно понятно, почему ряд авторов при исследовании количества эозинофилов в крови получили разноречивые данные.

Общая эозинофилия бывает наиболее наглядно выражена в тот момент, когда в аллергических очагах прекращается реакция антиген—антитело, исчезает хемотаксис лейкоцитов, а скопившиеся в капиллярах очагов патологического процесса эозинофилы возвращаются в кровяное русло. Усиление эозинопоэза прекращается не сразу и поэтому нарастает эозинофилия (Ю. К. Купчинскас). Таким образом, при аллергических реакциях немедленного типа эозинофилия часто развивается не на высоте процесса, а значительно позже, что, несомненно, снижает ее диагностическое значение.

Приведем пример.

Больной К. поступил в клинику 5/1 1970 г. с диагнозом правосторонней крупозной пневмонии. Заболел 2/1: появились острые боли в правом боку, усиливающиеся при глубоком вдохе, кашель, мокрота с оттенком кирпичного цвета, высокая температура. Рентгенологически выявлена лобулярная пневмония в нижне-средней доли правого легкого. В стационаре больной стал получать лечение пенициллином, стрептомицином, норсульфазолом. При исследовании лейкоцитарной реакции в общей крови 6/1: э. 1%, с. 84%, лимф. 13%, мон. 2%. 12/1 на теле появились сыпь и другие аллергические проявления. В тот же день при исследовании лейкоцитарной реакции в об-



шей крови найдено: э. 6%, с. 80%, лимф. 13%, мон. 1%. Так как подозревали, что аллергические изменения развиваются не только в коже, но и в легких в виде эозинофильного инфильтрата, 14.I для определения местной лейкоцитарной реакции в легких мы цитологически исследовали мокроту. Данные исследования: э. 35%, с. 56%, лимф. 7%, мон. 2%. После прекращения лечения пенициллином и стрептомицином больной стал быстро поправляться. Исследование местной лейкоцитарной реакции в общей крови 26.I показало, что количество эозинофилов увеличилось до 11% (с. 69%, лимф. 19%, мон. 1%). Следовательно, с улучшением состояния больного процент эозинофилов в крови продолжал увеличиваться.

Таким образом, больной внезапно заболел воспалением легких и так как состояние его при амбулаторном лечении не улучшалось, его госпитализировали. В течение лечения развилась повышенная чувствительность к пенициллину и стрептомицину и на коже появилась аллергическая сыпь. Высокий процент эозинофилов в мокроте показал, что в легких несомненно развился эозинофильный инфильтрат медикаментозного происхождения. При выздоровлении больного и исчезновении эозинофильного инфильтрата в легких количество эозинофилов в периферической крови стало еще более повышенным.

Таким образом, приведенное наблюдение подтверждает высказанное нами выше мнение о том, что при исчезновении аллергических реакций немедленного типа, когда исчезает местная капиллярная эозинофилия, процент эозинофилов в периферической крови еще временно увеличивается.

Что касается эозинофильного инфильтрата в легких, то увеличение эозинофилии до 60—80% вряд ли можно объяснить только усиленным эозинопоэзом и возвращением эозинофилов из капилляров очагов аллергического процесса. Высокая эозинофилия в крови может быть и без инфильтрата в легких, и тогда она является одним из симптомов аллергических реакций. По данным И. А. Кассирского, Г. Е. Вейсберга и У. А. Аскарлова, в отдельных случаях эозинофилия в крови достигает 70%. Столь высокая эозинофилия при отсутствии явных местных аллергических проявлений, по нашему мнению, свидетельствует о том, что шоковой тканью является кровь, в которой происходит реакция антиген—антигено. При эозинофильном инфильтрате с высокой эозинофилией надо полагать, что «поле боя» не ограничивается только легкими, а распространяется и на кровь.

В последнее время за рубежом немало внимания уделяется методу «кожного окна», который на основании определения местной эозинофилии может указывать на наличие сенсибилизации. Методику пробы предложили Rebusk и Crowley,

Среди 38 обследованных нами (К. К. Купчинская, Н. И. Шмигельская) больных с медикаментозной аллергией только у 12 проба «кожного окна» была положительной. Количество эозинофилов чаще всего достигало 5—9% и редко превышало 10%.

Проба «кожного окна» по существу является модифицированной скарификационной кожной пробой, но в отношении диагностической ценности намного ей уступает. При аллерги-



ческих реакциях кожи немедленного типа, как правило, имеется эозинофилия. Однако данные исследования во многом зависят от случайного распределения эозинофилов в препарате. При проведении указанной пробы часто в кожу попадает инфекция и в течение суток после скарификации кожи возникает вторичное неспецифическое воспаление, значительно снижающее местную эозинофилию. Кроме того, продолжительный контакт (в течение 24 часов) исследуемого лекарства с кожей больного иногда вызывает общие и местные реакции с отеком и сыпью на коже и даже приступами бронхиальной астмы. Поэтому мы считаем применение пробы «кожного окна» в диагностике лекарственной аллергии нецелесообразным.

Более достоверную информацию о наличии феномена местной эозинофилии дает проба местной капиллярной эозинофилии.

Местную капиллярную эозинофилию мы исследовали на четырех группах больных. Первую группу составили 34 больных медикаментозной аллергией. Им произвели скарификационные кожные пробы с медикаментом: кровь брали в местах положительной аллергической реакции немедленного типа. Вторая группа состояла из 36 больных с положительной туберкулиновой пробой (аллергическая реакция замедленного типа). Кровь брали через 48 часов в области положительной реакции. В третью группу вошло 19 больных с подкожным абсцессом и в четвертую — 40 больных с токсическим поражением кожи (ложноположительными внутрикожными пробами) (табл. 8).

ТАБЛИЦА 8  
ПРОБА МЕСТНОЙ КАПИЛЛЯРНОЙ ЭОЗИНОФИЛИИ

	Число больных	Среднее количество эозинофилов в 1 мм <sup>3</sup> крови из пораженных мест	Среднее количество эозинофилов 1 мм <sup>3</sup> крови из пальца	P (по отношению к количеству эозинофилов) в 1 мм <sup>3</sup> общей периферической крови
Кожная аллергическая проба немедленного типа	34	337,3±20,9	102±8,5	<0,001
Туберкулиновая проба	36	42±4,5	100±9,0	<0,001
Область подкожного абсцесса	19	6,9±1,5	3,6±1,2	>0,05
Область ложноположительных внутрикожных проб	40	13,8±4,0	36,6±7,6	<0,01

В случаях аллергической реакции немедленного типа была обнаружена выраженная местная эозинофилия, превышавшая общую на 101—200% и больше. Разница статистически достоверна ( $P < 0,001$ ). Некоторая разница была обнаружена и между количеством эозинофилов в крови, взятой из пальца и из контрольного места. Однако она была сравнительно невелика и статистически недостоверна ( $P > 0,05$ ).



Совершенно противоположные отклонения были обнаружены в участках кожи с аллергическими реакциями замедленного типа. Характерной чертой этих реакций является умеренно или резко выраженная местная эозинопения. В пораженных местах кожи в подавляющем большинстве случаев было выявлено эозинофилов на 50—90% меньше, чем в общей периферической крови. Полученные данные статистически достоверны и вполне согласуются с результатами гистологических исследований.

Клеточный инфильтрат, по данным разных авторов, при реакциях замедленного типа состоит из моноцитов, лимфоцитов, макрофагов и гистиоцитов.

Большинство инфильтрирующих клеток имеют гематогенное происхождение. Можно полагать, что после сенсibilизации специфические мононуклеарные клетки проникают из сосудов в ткань и превращаются в ней в макрофаги и гистиоциты (Н. В. Медуницын).

При гнойных поражениях кожи в общей периферической крови развивается значительная эозинопения, несколько менее выраженная в крови, полученной из участка патологических изменений. Однако разница статистически недостоверна. Аналогичные данные получены при исследованиях в области ложноположительных внутрикожных проб. Таким образом, исследование местной эозинофилии дает ценные сведения для дифференциальной диагностики поражений кожи.

Мы исследовали местную эозинофилию у 65 больных с разными дерматозами аллергической природы. У 54 из них поражения кожи развивались вследствие медикаментозной аллергии, у 11 развились аллергические поражения кожи другой природы. В зависимости от местного изменения количества эозинофилов всех больных можно было разделить на две группы: 1) больные, у которых была обнаружена местная эозинопения (38), 2) больные, у которых развилась местная эозинофилия (27). В первой группе у большинства больных местное количество эозинофилов по сравнению с общим количеством уменьшилось на 20—40% и больше. Клинический анализ этих больных свидетельствовал о том, что имеющиеся поражения кожи принадлежали аллергическим реакциям замедленного типа. Вторая группа больных с явно выраженной местной эозинофилией состояла из больных с аллергическими поражениями кожи немедленного типа.

Из сказанного следует, что существует феномен местной эозинофилии как характерный признак аллергического процесса немедленного типа. Резко выраженная местная эозинофилия, превышающая общую на 101—200% и больше, обнаружена в участках высыпаний и других аллергических поражений кожи немедленного типа. При реакциях замедленного типа часто развивается местная эозинопения. Исследование местной эозинофилии помогает отличить аллергические поражения кожи немедленного типа от других патологических процессов, положительные кожные аллергические пробы от ложноположительных и, таким образом, является новым тестом в диагностике аллергических заболеваний.



## РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИИ

Аллергический процесс поражает разные органы и, таким образом, их измененная функция отражается на дальнейшем развитии патологических изменений. Особое значение имеет поражение центральной нервной системы. Установлено (А. Д. Адо, 1952), что в ранней фазе развития аллергии состояние сенсibilизации выявляется с наибольшей отчетливостью в симпатическом отделе вегетативной нервной системы; позднее она захватывает структуры с холинергической иннервацией. С. М. Павленко с соавторами (1961) получили аналогичные результаты. А. Н. Гордиенко (1961) было отмечено, что в начальной стадии сенсibilизации наступает повышение возбудимости симпатической нервной системы.

Г. С. Каном (1964) и его сотрудниками было показано, что в первой фазе заболевания туберкулезом специфический «чрезвычайный» раздражитель возбуждает, а во второй — угнетает периферические и центральные звенья афферентных систем внутренних органов. Экспериментальные исследования В. А. Евсеева (1968) показали, что в первой фазе развития аллергического процесса проявляется симпатикотония, во второй — парасимпатикотония, а в третьей фазе изменения реактивности наступает угнетение вегетативной нервной системы.

Как указывает Б. Падегимас (1968), повторный анафилактический шок удается вызвать при отсутствии свободно циркулирующих антител преципитирующего типа несколько раз спустя непродолжительное время (15—30 минут) после каждой реакции. Эти данные свидетельствуют о том, что в развитии анафилактического шока важную роль играет не только реакция антиген — антитело, но и повышенная (вследствие сенсibilизации) чувствительность тканей и интерорецепторов.

Клинические наблюдения наглядно показывают, что аллергический процесс поражает центральную нервную систему. Так, у больного К. при первой инъекции бициллина появились зуд кожи и аллергические высыпания, а через 4 дня начались приступы эпилепсии, которые прекратились 7 лет назад. Через несколько месяцев после аллергической реакции они стали повторяться все реже и реже. Больная Л. в течение еще нескольких недель после анафилактического шока, вызванного пенициллином, жаловалась на тошноту, метеоризм, чередование поноса с запорами и выраженную сонливость. Больная в течение нескольких суток почти непрерывно спала. В возникновении аллергических реакций важную роль играет нервная система как пораженная, так и непораженная. Кроме того, поражения неаллергической природы могут оказать влияние на течение любых биологических реакций.

Роль нервной системы и, в частности, ее вегетативного отдела в развитии аллергии давно изучается многими авторами. Установлено несомненное влияние центральной нервной системы на развитие аллергических реакций (С. О. Бадылькес



и Н. А. Федоров, 1935; В. С. Киселев и Т. В. Митина, 1950; И. М. Рахматулин, 1953; Г. К. Васильева, 1955; Е. А. Кириллов, 1953, и др.). Было показано в эксперименте, что денервация участка кожи тормозит развитие аллергической реакции в нем (Keiserling, 1938). Как отмечает Е. В. Колпаков (1938), на денервированной конечности местная реакция по типу феномена Артюса развивается более слабо. Перерезка спинного мозга угнетает развитие феномена Артюса в участках кожи, иннервируемых отделами головного мозга как выше, так и ниже места перерезки (Н. В. Лауэр, 1938).

Наложение шарика на область турецкого седла в опытах А. А. Канаревской (1937) приводило к развитию состояния, сходного с сенсibilизацией к чужеродному белку, так как уже первичное введение нормальной лошадиной сыворотки животным вызывало развитие анафилактического шока. Л. А. Васильева и Д. А. Лапицкий (1944) полагают, что анафилактический шок имеет парабиотическую природу. У сенсibilизированных, но находящихся под действием наркотиков животных не удается вызвать анафилактического шока или он бывает менее интенсивным, чем обычно. По той же причине аллергические реакции не отмечены у рыб и беспозвоночных, нервная система которых слабо развита. И наоборот, повышенная раздражительность нервной системы создает благоприятную почву для сенсibilизации. С выводами авторов, проводивших экспериментальные исследования, согласуются и наблюдения клиницистов.

На роль нервной системы в патогенезе аллергии указывает иногда встречающаяся симметричность кожных аллергических реакций (рис. 3; рис. 20). Показательную симметрию аллергических изменений мы иногда наблюдали при диагностических кожных пробах с пенициллином и стрептомицином. Местные реакции появлялись не только в зоне пробы, но и на другой руке и даже на обеих ногах. Подобная картина наблюдается и при бициллиновой кожной пробе. Под действием аллергенов раздражительность нервной системы содействует распространению аллергических реакций по всему организму.

Приводим наши наблюдения.

1. Больная А., 20 лет, медицинская сестра, имевшая постоянный контакт с пенициллином, в 1952 г. в течение недели получала инъекции пенициллина, а в 1954 г. после инъекции антибиотика появилась местная кожная реакция в виде гиперемии и зуда. В 1956 г. по поводу ангины была сделана внутримышечная инъекция 300 000 ЕД пенициллина, после которой почувствовала сердцебиение, появились высыпания на коже и повысилась температура. С диагностической целью через 2 недели была сделана внутрикожная проба с 500 ЕД антибиотика, после которой немедленно появились местная гиперемия и зуд, через час распространившиеся почти по всей руке. Аналогичная, но менее интенсивная реакция была отмечена на симметричных местах другой руки.

2. Больная В. в 1961 г. заметила, что введение пенициллина вызывает у нее слабость и тяжесть в области сердца. В 1962 г. осенью после инъек-



ции бициллина появились слабость, головокружение, тошнота. В 1963 г. весной через 25 минут после кожной капельной пробы с бициллином на левой руке, на симметричных местах обеих рук появились красные пятна размером 3—5 см, которые исчезли через 15 минут.

У больной В. в течение двух курсов бициллина развилась медикаментозная аллергия. Кожная проба с бициллином вызвала кожные аллергические реакции на симметричных участках кожи рук. Спустя 2 месяца повторно сделана кожная проба, которая вызвала аналогичные симметричные реакции.

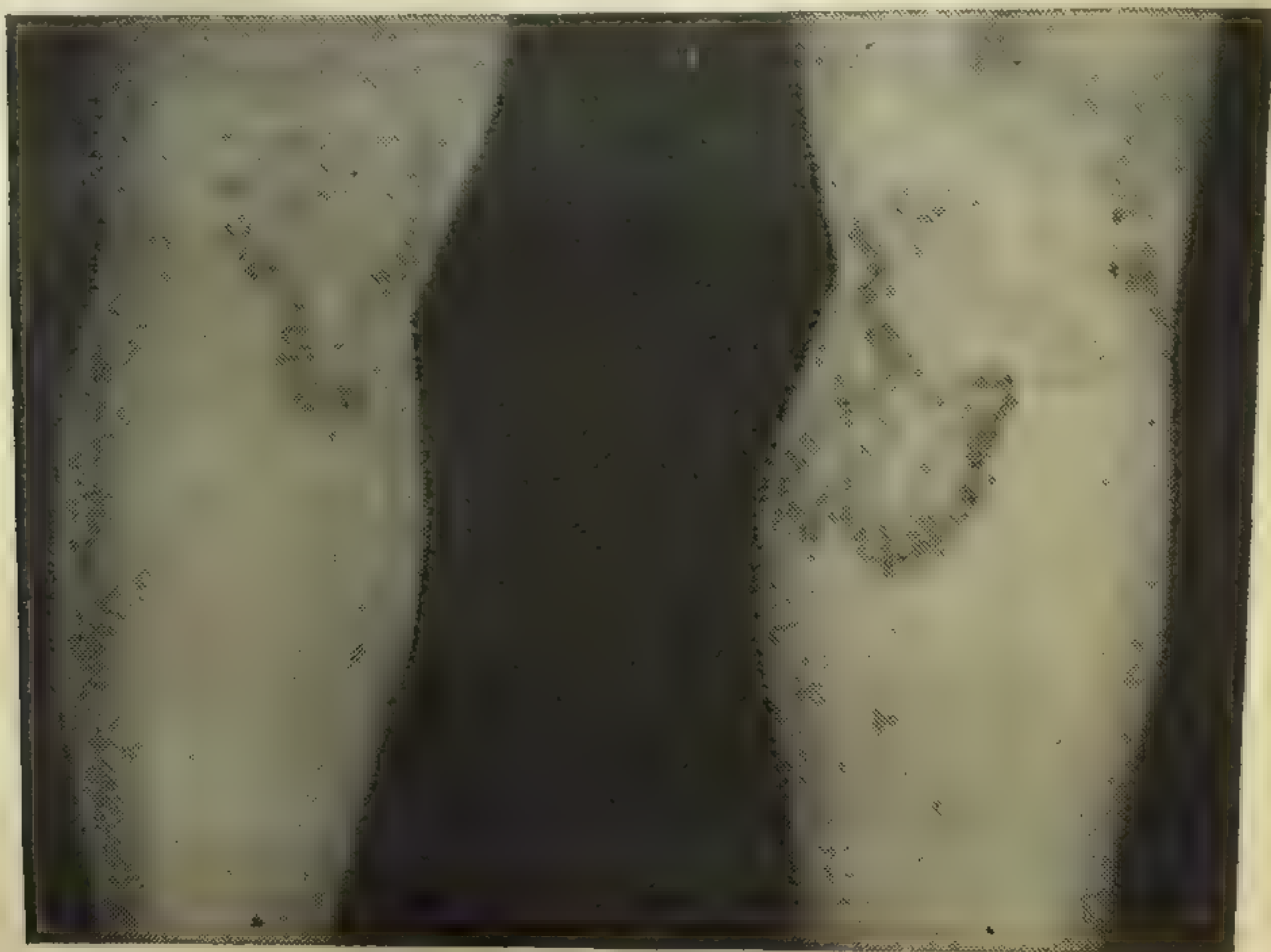


Рис. 3. Симметричные аллергические поражения кожи нижних конечностей у больного Б., возникшие при применении норсульфазола.

3. Больной Б., рабочий, страдал хроническим бронхитом и атеросклерозом. 23/I 1967 г. он поступил в больницу, где было начато лечение пенициллином, фенилином и кордиамином. Через 3 дня у больного появился зуд кожи рук, ног, области живота и груди. Имелось подозрение на аллергию к пенициллину, поэтому применение этого антибиотика было прекращено и был назначен димедрол. Несколько дней спустя аллергическая сыпь незначительно уменьшилась, однако вскоре она стала опять усиливаться. 31/I дополнительно назначен хлористый кальций, а со 2/II — преднизолон. Сыпь на коже исчезла, началось шелушение кожи на подошвах, ладонях и других местах. Назначенный 10/II норсульфазол (по 1 г 4 раза в день) опять ухудшил состояние больного, а на 5-й день на поверхности кожи, особенно на медиальной поверхности голеней и бедер, проявилась симметричная реакция геморрагическо-экзофоллиативного характера (см. рис. 3). После прекращения дачи норсульфазола и назначения десенсибилизирующего лечения указанные изменения в течение 3 дней исчезли.

Rost (1958) писал: «Мы, как клиницисты, убеждены, что при большинстве аллергических заболеваний главную роль играет реактивность вегетативной нервной системы». Значит,



положительные или отрицательные воздействия или вновь появившиеся сильные раздражители могут затормозить или увеличить аллергические реакции. Например, во время первой мировой войны и после нее, при недостаточном питании населения, в Германии совсем исчезла крапивница, уменьшилась заболеваемость астмой и экземой. С нормализацией питания они снова стали чаще появляться. Н. Н. Сиротинин (1958) указывает, что во время блокады Ленинграда впервые исчезли аллергические заболевания. Автор считает, что такое изменение аллергических заболеваний встречается во время голода, при интеркуррентных заболеваниях и в эксперименте, когда подопытные животные впадают в зимнюю спячку. Таким образом, торможение нервной системы подавляет или останавливает развитие аллергического процесса. Болезни головного мозга, психические травмы, боль и другие факторы, действующие как неспецифические раздражители, облегчают развитие аллергических реакций, вызванных экзогенным воздействием, или они сами вызывают крапивницу или бронхиальную астму. Реактивность организма изменяет и диэнцефальная патология, поэтому при диэнцефалите или диэнцефальном синдроме больные часто не переносят лекарств. Но осложнения от лекарственного лечения в таких случаях бывают не только аллергического происхождения.

Роль нервно-психического состояния доказывает и тот факт, что аллергические реакции иногда вызывают плацебо (Maffei, Mancini, 1956), а также, что способом гипноза можно вызвать или подавить аллергическую реактивность. Tsukada (1966) установил, что при алиментарной аллергии психологические факторы существенно влияют не только на общее клиническое течение болезни, но и на результаты кожных проб. Функция как пораженной, так и непораженной нервной системы отражается на течении разных процессов.

Роль нервной системы и нейро-эндокринных сдвигов в патогенезе аллергических реакций бесспорна. Эмоциональные факторы, действуя в качестве неспецифического раздражителя через нейро-эндокринную систему, вызывают изменения реактивности организма или обуславливают парааллергические реакции.

## НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Разные нарушения функции нервной системы, на фоне которых легче воспроизводятся и аллергические реакции, иногда выявляются как симптомы заболеваний эндокринных желез. Следовательно, нарушения эндокринной системы и дис-



функции одной или нескольких эндокринных желез создают благоприятные условия для сенсibilизации организма.

Изолированные мышцы, взятые у крыс, получавших тироксин, становятся более чувствительными к гистамину, серотонину и ацетилхолину, а удаление щитовидной железы уменьшает чувствительность тканей к этим медиаторам (Telford, 1969).

Најоś (1930) заметил, что в случаях внутривенного введения вытяжки щитовидной железы сенсibilизированным морским свинкам за 5—10 минут до реинъекции лошадиной сыворотки шок вызывается меньшей дозой аллергена, чем обычно.

После удаления щитовидной железы у животных подопытной группы сенсibilизация не удается, и анафилактические реакции не развиваются (Keripow, цит. по Julesz и Winkler, 1966). После удаления щитовидной железы у сенсibilизированных животных степень сенсibilизации и уровень гистамина в крови уменьшаются. На фоне гипертиреоза чаще встречаются крапивница и выраженный отечный дермографизм.

О. К. Байков (1966), исследовавший функциональное состояние щитовидной железы у детей, страдающих бронхиальной астмой, установил, что в периоде нарастания сенсibilизации, когда развивается явное аллергическое состояние, как правило, наблюдается гиперфункция щитовидной железы без тиреотоксических проявлений. Julesz и Winkler (1959) заметили, что применяемые при гипертиреозе медикаменты нередко вызывают аллергические реакции.

Quarles van Ufford (1964), наблюдавший за 420 больными бронхиальной астмой, установил, что 26,7% из них болели еще и гипертиреозом, а у 6,3% функция щитовидной железы была понижена. Мы при обследовании 45 лиц, страдающих лекарственной аллергией, бронхиальной астмой или несколькими аллергическими заболеваниями, также установили, что у 30 из них функция щитовидной железы была нарушена: у 24 повышена и у 6 понижена. Более выраженный дистиреоз, часто без клинических явлений, установлен при острой аллергии, у больных с приступами бронхиальной астмы или у страдающих несколькими выраженными аллергическими заболеваниями. В периоде сенсibilизации без явных симптомов лекарственной аллергии более выраженного дистиреоза мы не отметили. Лекарственная аллергия возникала и после резекции струмы или при микседеме.

Между аллергией и функцией щитовидной железы существует взаимосвязь: дисфункция щитовидной железы ускоряет развитие аллергии, а аллергическая реакция вызывает или увеличивает дистиреоз. Но не все авторы признают явную прямую связь между функциональным состоянием щитовидной железы и аллергией.

Соответствующую роль в сенсibilизации организма играют и надпочечники. Глюкокортикоиды, продуцируемые в коре



надпочечников, в противоположность гормону щитовидной железы (тироксину) подавляют процесс сенсибилизации. Таким образом, щитовидная железа и надпочечники в отношении сенсибилизации ведут себя антагонистически.

Некоторые болезни, а также функциональная недостаточность гипофиза увеличивают склонность организма к сенсибилизации. Хотя в этом смысле главную роль играет АКТГ, который фактически обеспечивает нормальную функцию надпочечников, все же можно полагать, что определенное значение имеют и другие гормоны гипофиза: гонадотропный и тиреотропный, недостаточность которых меняет реактивность организма и склонность его к аллергическим реакциям.

Недостаточность функции околощитовидных желез также увеличивает возможность повышения сенсибилизации, а их экстракты подавляют крапивницу и астматические явления (Biedl, Hajoš; цит. по Julesz и Winkler, 1959).

Роль инсулинового аппарата в возникновении аллергических реакций оценивается по-разному. Экспериментальные и клинические наблюдения показывают, что инсулин подавляет, а иногда увеличивает или даже сам вызывает аллергические реакции. Хотя Г. А. Федорова (1968) обращает внимание на тот факт, что лекарственные кожные реакции довольно часто возникали у больных сахарным диабетом, ни учащение аллергических заболеваний при сахарном диабете, ни обострение сахарного диабета при появлении аллергического состояния подробно в литературе не описаны. Adamkiewicz (1963) в эксперименте и в клинике исследовал связь между аллергией и количеством сахара в крови и установил, что разные, в том числе и диабетические, гипергликемии подавляют реакцию антиген — антитело, а гипогликемия усиливает анафилактические реакции.

Dhar с соавторами (1967) также заметили, что гипогликемия значительно углубляла состояние анафилактического шока у крыс и мышей, а гипергликемия уменьшала его. У морских свинок гипогликемия также углубляла анафилактический шок, а гипергликемия у кроликов явно уменьшала его. Авторы полагают, что и у человека гипергликемия, например при сахарном диабете или под действием адреналина, положительно влияет на течение аллергических заболеваний. Полученные нами данные совпадают с мнением последних авторов: в клинике при выраженной лекарственной аллергии количество сахара в крови обычно было уменьшено. Аллергические реакции у больных сахарным диабетом встречаются сравнительно редко и бывают нетяжелыми. Все же мы наблюдали аллергию и к инсулину у 4 больных сахарным диабетом, а к другим лекарствам у таких больных в течение 10 лет она не встречалась, хотя ежегодно в диетологическом отделении республиканской Каунасской клинической больницы лечатся до 60 больных сахарным диабетом.

Как известно, существует определенный антагонизм между инсулином и кортизоном.



## ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Х. И. Бронштейн (1963) среди 280 чувствительных к урсолу лиц у 37% наблюдал разные заболевания пищеварительного тракта: язвенную болезнь, гастрит, колит и чаще всего функциональные расстройства желудка и кишечника. А. М. Ногаллер и Г. А. Трубников (1963) заметили, что у 60% страдающих колитом были аллергические заболевания — алиментарная и лекарственная аллергия, мигрень, экзема и др. Некоторая закономерность установлена при исследовании кислотности желудочного сока у больных аллергическими заболеваниями. Schulz (1965) у 75% больных, страдающих крапивницей, установил в желудочном соке недостаток свободной соляной кислоты и только у 7 (9%) повышенную кислотность. Аналогичные данные получены также у больных экземой и нейродермитом (Kogoj et al., 1962), бронхиальной астмой и астматическим бронхитом (Hajoś, 1963), выясняя связь между расстройствами пищеварительного тракта, уменьшением кислотности желудочного сока и лекарственной аллергией, заметил, что последняя чаще встречается при заболеваниях пищеварительного тракта. И. П. Лернер (1965) также установил, что желудочная ахилия обостряет или даже провоцирует аллергические реакции. А. С. Дышко (1966) при кожном зуде часто отмечал недостаточность функции желудочной секреции и также установил, что страдающие гастродуоденитом, воспалением желчных протоков и кишечника чаще становятся чувствительными к антибиотикам, сульфаниламидным препаратам и некоторым витаминам, бутадйону и аминазину.

Следует отметить, что из 50 находившихся под нашим наблюдением лиц, чувствительных к лекарствам и одновременно страдающих разными заболеваниями желудка, у 44 наблюдалась ахлоргидрия или был значительно понижен уровень свободной соляной кислоты в желудочном соке; у остальных кислотность была нормальной. Из 12 лиц, страдающих лекарственной аллергией, но не жаловавшихся на боли в желудке, у 6 также выявлена пониженная кислотность, а у 3 — отсутствие соляной кислоты. Полученные нами данные говорят о том, что функциональные расстройства желудка, особенно недостаток свободной соляной кислоты, обычно создают благоприятные условия для сенсibilизации лекарствами.

У страдавших язвенной болезнью, обычно сопровождаемой повышенной кислотностью желудочного сока, встречается сенсibilизация относительно реже, чем у больных анацидным или субацидным гастритом. Это объясняется расстройством пищеварения, когда неполностью расщепленные белковые или другие вещества, в том числе и лекарственные аллергены, всасываются в кровь и действуют как парааллергизирующий фактор.

Даже при расстройстве самозащитных барьеров пищеварительного тракта ферменты и другие биологически активные



вещества крови способны расщеплять и нейтрализовать много не полностью расщепленных продуктов. В данном процессе особенно важная роль принадлежит печени, в которой расщепляются чуждые организму вещества, способные вызвать побочные реакции, и синтезируются ферменты, обезвреживающие агрессивные частицы.

Goldgraber и Kirsner (1961) опубликовали данные разных авторов, свидетельствующие о том, что заболевания печени нередко создают благоприятную почву для бронхиальной астмы, крапивницы, мигрени, артралгий, эозинофильных инфильтратов легких, гемолитической анемии и других аллергических заболеваний. Согласно нашим данным, патологическое состояние печени и желчных протоков нередко способствует развитию лекарственной аллергии. Другие авторы также отмечают, что в сенсibilизации лекарствами печень играет важную роль. А. Ф. Фролов (1959) при лечении страдающих дизентерией антибиотиками широкого спектра действия установил, что аллергия к ним развилась у 10% больных, а на фоне недостаточности печени — у 65% больных.

А. В. Змызгова (1958) также пишет, что среди 86 больных брюшным тифом каждый третий сенсibilизировался к стрептомицину, левомецитину или другим антибиотикам. Автор указывает, что этому способствовала нарушенная основным заболеванием функция печени. А. М. Вильдерман с соавторами (1963) отмечают, что частота токсических и аллергических реакций при лечении туберкулеза зависит от продолжительности специфического процесса: в первый год заболевания побочное действие лекарств проявляется у 24,1%, а при лечении более 5 лет у 47,5% больных. При недостаточности функции печени, поврежденной хроническим заболеванием, нетолерантность к стрептомицину или другим лекарствам увеличивается вдвое. А. Я. Пытель (1955) также полагает, что при поврежденной печени побочное действие лекарств усугубляется. Г. А. Федорова (1968) обращает внимание на тот факт, что наиболее часто лекарственные токсикодермии и дерматиты от антибиотиков возникают у больных с хроническими воспалительными процессами в пищеварительной системе (гепатит, холецистит, гастрит и колит).

В. Б. Подобедов (1967) отметил, что лекарственная аллергия относительно чаще выявляется у больных с заболеваниями печени, чем при холециститах. Он полагает, что у больных с хроническими заболеваниями печени и желчных путей в 60% случаев можно обнаружить аллергические реакции, вызванные как аутоаллергенами, так и пищевыми, лекарственными и другими аллергенами.

Нарушение функции печени важно и для профессиональной сенсibilизации организма разными аллергенами (И. Я. Гетманец, 1967).



## АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭНДОГЕННАЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

Сравнительно часто лекарственная аллергия начинается при общей склонности организма к аллергии или на фоне других аллергических заболеваний. Raffai (1963) указывает, что из 2037 лиц, страдавших лекарственной аллергией, у 1809 (88,7%) были разные аллергические заболевания. Ю. Ф. Домбровская (1959) заметила, что аллергические реакции у детей встречаются чаще, если им назначают антибиотики при хронической пневмонии с астматическим компонентом. В. В. Постников (1958) описал больного, страдавшего крапивницей неизвестного происхождения, хроническим холециститом, плохо переносившего разные запахи и реагировавшего на пенициллин анафилактическим шоком. Ceschini и Ferretti (1957) опубликовали наблюдение, когда женщина, болевшая 17 лет бронхиальной астмой и 3 года страдавшая ревматизмом, погибла от пенициллинового анафилактического шока. Мы наблюдали больного, который страдал ревматоидным полиартритом, астматическим бронхитом, ангиной и полипами носа. Ингаляция, а позже и внутрикожная проба с пенициллином (500 ЕД) вызывали анафилактический шок. Наша другая больная страдала бронхиальной астмой, полипами носа, хроническим ангиохолециститом, пенициллиновой и стрептомициновой аллергией. Кожные пробы с упомянутыми антибиотиками, особенно с пенициллином, вызывали астматический приступ, крапивницу и анафилактические реакции.

Welch с соавторами (1959) при исследовании 88 больных с лекарственным анафилактическим шоком установили, что у 26 из них была бронхиальная астма, сенная лихорадка и другие аллергические заболевания. Б. А. Кривоглаз (1961) цитирует данные А. Я. Пытеля за 1950—1955 гг. о том, что пенициллин был причиной 78 смертных случаев и 260 тяжелых анафилактических реакций; 30% больных страдали разными аллергическими заболеваниями.

### ВРОЖДЕННАЯ И НАСЛЕДСТВЕННАЯ СКЛОННОСТЬ

Разные аллергены, в том числе и медикаменты, попадают из организма матери через плаценту в плод и сенсибилизируют его. Возможна и пассивная сенсибилизация плода при попадании антител, циркулирующих в крови матери. И поэтому новорожденный, первый раз встретившийся с медикаментом, может реагировать на него аллергической реакцией. Д. А. Говоров (1965) сообщил об анафилактическом шоке у девочки 11-дневного возраста, причиной которого была пер-



вая инъекция стрептомицина с целью лечения бронхопневмонии. Новорожденная была сенсibilизирована внутривутробно пенициллином и стрептомицином. Михов и Пеев (1963) также сообщили о 6-месячном мальчике, у которого первая в жизни инъекция пенициллина вызвала анафилактический шок. Его мать в период беременности лечилась пенициллином и плохо его переносила.

Возможность пассивной лекарственной сенсibilизации подтверждают и другие факты.

Так, В. О. Готлиб (1958) сообщил о врожденной чувствительности к рыбе у ребенка, развившейся вследствие того, что его мать во время беременности употребляла много рыбных продуктов. В. Л. Лашас (1963) сравнительно долго наблюдал за сенсibilизированным потомством сенсibilизированных крольчих. Степень сенсibilизации молодых кроликов постепенно уменьшалась, но иногда через 42 и даже через 180 дней повторно введенный аллерген вызывал идентичную реакцию падения артериального давления. По мнению В. Л. Лашаса, сенсibilизацию, переданную через плаценту, неправильно считать наследственной. Проницаемость плаценты для антител увеличивается под действием токсинов, алкоголя и углекислоты.

П. Попхристов (1963) и др. утверждают, что фактор наследственности при оценке аллергии обычно преувеличивается, что предрасположение к аллергии надо понимать как совокупность эндогенных и экзогенных свойств и условий. Но большинство авторов признает значение наследственности в аллергии. О ней можно судить по частоте проявления аллергии среди родственников и близнецов. В этом смысле больше всего работ посвящено бронхиальной астме. К. П. Булатов (1960) и Б. Б. Коган (1961) собрали большой материал, доказывающий, что бронхиальная астма у большинства больных является наследственным заболеванием. Saragea с соавторами (1966) установили, что у 66% больных, страдающих бронхиальной астмой, оба родителя болели аллергическими заболеваниями, у 28% — один из родителей и только у 6% страдающих бронхиальной астмой родители аллергическими заболеваниями не болели. М. Л. Щерба (1959), наблюдавший за аллергическими заболеваниями одной семьи в нескольких поколениях, установил, что аллергические реакции у членов этой семьи проявлялись по-разному: мигренью, ангионевротическим отеком, крапивницей, экземой, сенным насморком, бронхиальной астмой и идиосинкразией. Среди них встречались также ревматизм, экссудативный диатез, гломерулонефрит и др., в патогенезе которых соответствующая роль принадлежит аллергии. Ц. Блохас (1967) сообщил о семье, у 3 членов которой время от времени появлялся тяжелый ангионевротический отек, от которого погибли (задох-



нулись) 2 члена семьи. Е. И. Бичунская (1956) также описала 2 сестер, которые с детства страдали отеком Квинке. Приблизительно у трети больных ринопатией близкие родственники страдали такими аллергическими заболеваниями, как бронхиальная астма, приступообразный насморк, экзема, крапивница и др. (А. Г. Лихачев и И. И. Гольдман, 1967).

Лекарственной аллергией чаще страдают лица, у которых в анамнезе имеются другие аллергические проявления. Играет роль наследственный фактор. Описаны случаи семейной лекарственной аллергии. Несомненно, что наследуется не какое-то определенное аллергическое заболевание, а склонность к аллергическим реакциям вообще. Если одно и то же лекарство вызывает аллергические реакции в нескольких поколениях или если многие члены такой семьи страдают лекарственной аллергией, можно говорить о конституциональном факторе. Имеются семьи, в которых более чем 56% членов ее страдают аллергическими заболеваниями. Это «атопические» семьи, в которых конституциональный тип и фактор наследственности играют решающую роль.

Страдание одной и той же аллергической болезнью однояйцевых близнецов подтверждает значение врожденного, генетического фактора. Spaich и Ostertag (цит. по Б. Б. Коган, 1959), исследовавшие 71 пару однояйцевых и двуяйцевых близнецов, страдающих разными аллергическими заболеваниями, заметили, что чаще всего той же самой болезнью страдала пара однояйцевых близнецов. Например, сенным насморком страдало 80,9%, крапивницей — 66,7%, мигренью — 60%, бронхиальной астмой — 28% пар близнецов. Мы наблюдали две пары сестер-близнецов, которые болели лекарственной аллергией, а одна из этих пар еще и ревматизмом. Если близнецы проживают в различных условиях, аллергические заболевания могут начаться в разное время. Так, Б. Б. Коган (1961) опубликовал случай, когда один из близнецов заболел бронхиальной астмой на 4 года позже другого. Это значит, что, кроме врожденного предрасположения, имеют значение и другие причины.

## ВОЗРАСТ И ПОЛ

Аллергические реакции появляются у людей разного возраста. Erdmann (1961) цитирует Нельсона, который при обследовании 1786 детей, страдавших аллергическими реакциями, установил, что до 10-летнего возраста мальчики чаще, чем девочки, болеют сенным насморком, бронхиальной астмой и аллергическими дерматитами. В последующих двух десятилетиях этими заболеваниями начинают чаще болеть лица женского пола. Подобные данные опубликовал и Welch с со-



авторами (1959). Они отмечают, что анафилактические реакции от применения пенициллина чаще возникают у мальчиков до 15 лет и у мужчин старше 45 лет. У женщин аллергические реакции встречаются чаще, особенно в молодом и среднем возрасте. По данным Kalliola с соавторами (цит. по Rost, 1958), в Финляндии аллергическими реакциями страдают 7,1% мужчин и 12,3% женщин. В эксперименте у молодых морских свинок сенсibilизация и анафилактический шок получаются от меньших доз аллергена, чем у старых. Beregi и Simon (1967) установили, что при сравнении реакции времени получения преципитата на антиген в мезентериальных кровеносных сосудах у крыс и кроликов разного возраста эта реакция появилась позже у старых подопытных животных и была слабее выражена, чем у молодых.

При наступлении менструального возраста у некоторых женщин возобновляются появившиеся в детстве, но давно уже исчезнувшие аллергические заболевания. В предменструальном периоде или во время менструации иногда повышается чувствительность не только к разным половым гормонам (Mosonyi et al., 1967), но и к некоторым лекарственным аллергенам, а разрешающиеся клинические проявления аллергической реактивности могут вновь возобновиться, хотя причина сенсibilизации (лекарство) уже давно удалена.

Сдвиги в нейро-гуморальной регуляции, происходящие во время беременности или сразу после родов, также меняют иммунологическую реактивность организма.

Под нашим наблюдением находилось 16 женщин, у 11 из которых до начала первой или повторных беременностей отмечалась аллергия лекарственной или невыясненной этиологии. Во время беременности наблюдалась разная картина: у одних женщин появлялись новые аллергены, особенно пищевые, поскольку беременные лекарств почти не получали (за исключением одной женщины, у которой введение прогестерона вызвало крапивницу), у других никаких симптомов аллергии не было. У одной женщины повторилась узловатая эритема, которую она отмечала и во время беременности 2 года назад. У другой — на последнем месяце повторной беременности впервые в жизни появился ангионевротический отек лица и губ. Три женщины страдали бронхиальной астмой: у 2 клиника заболевания во время беременности ухудшилась, а одна чувствовала себя лучше. В литературе опубликован случай, когда во время беременности для подавления иммунологической несовместимости тканей при пересадке почки потребовались меньшие дозы соответствующих десенсибилизирующих препаратов.

Спределенный интерес в этом отношении представляют и наши наблюдения за женщинами после родов и аборт. У 2 женщин перед родами появилась крапивница, причиной которой в одном случае был цианокобаламин, а в другом причина не установлена. После родов эти изменения оставались или даже ухудшались. У 5 женщин аллергическая реакция — крапивница и ангионевротический отек — появилась после первых родов. У некоторых женщин роды или аборт служили как бы парасенсибилизирующим моментом, который способствовал возобновлению аллергических реакций, наблюдавшихся раньше от медикаментов. В последующем и другие причины, в том числе менструации и некоторые лекарства, стали вызывать



аллергическую крапивницу, ангионевротический отек и даже анафилактический шок. У одной женщины крапивница впервые появилась только после прекращения кормления ребенка грудью.

Представленные факты лишний раз подтверждают мнение о том, что сдвиги в нейро-гормональной системе во время некоторых физиологических состояний женского организма имеют большое значение для сенсibilизации разными экзо- и эндоантигенами, а также и для парааллергических реакций. Нарушенное гормональное равновесие и эмоциональная лабильность повышают склонность к лекарственной аллергии и в климактерическом периоде.

## ПИТАНИЕ, ПРОФЕССИЯ

Яйца, молоко, земляника, помидоры и многие другие пищевые продукты могут сенсibilизировать или подготовить почву для аллергии. А. Т. Кравченко (1964) пишет, что в тех зонах Советского Союза, где в пищу употребляется конина, чувствительность к лошадиной сыворотке крови отмечается у 10% жителей и она ежегодно увеличивается.

В молоке коров, леченных антибиотиками, обнаруживаются следы этих препаратов. Для ускорения прироста веса скота и птиц иногда применяется корм с антибиотиками. Duraix-Lasseur (1967) указывает, что для кормления скота чаще всего используется корм с примесью ауреомицина, тетраамицина и пенициллина. В мышцах животных антибиотики почти не задерживаются, но в почках и печени они накапливаются в значительном количестве. Долгое хранение мяса в замороженном виде антибиотиков не разрушает, а образующиеся во время варки продукты их распада еще мало исследованы. Применяемое в пищу мясо таких животных может сенсibilизировать организм или вызвать аллергические реакции у ранее сенсibilизированных лиц. Яйца птиц, получавших корм с антибиотиками, некоторое время содержат сравнительно большое их количество.

Сенсibilизирующими свойствами отличаются и разные химические консервирующие вещества. Гиповитаминозы, особенно недостаток аскорбиновой кислоты, также создают условия для лекарственной сенсibilизации. Чрезмерное употребление алкоголя поражает печень и увеличивает проницаемость стенок кишечника для неполностью денатурированного белка и других парасенсibilизирующих веществ.

Самое большое влияние на частоту лекарственной аллергии оказывают некоторые профессии. С профессией связаны образ жизни, питание, а в некоторых случаях и возможная



интоксикация, однако основную роль играет профессиональный контакт с лекарственными веществами. Поэтому чаще всего лекарственной аллергией страдают медицинские работники, работники аптек и фармацевтической промышленности, ветеринарные врачи, химики, некоторые работники сельскохозяйственных служб.

## ЗНАЧЕНИЕ СЕЗОННОСТИ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Аллергические реакции чаще проявляются или обостряются при низком атмосферном давлении, сильных ветрах и низкой температуре. Kohn подчеркивает, что экземы чаще

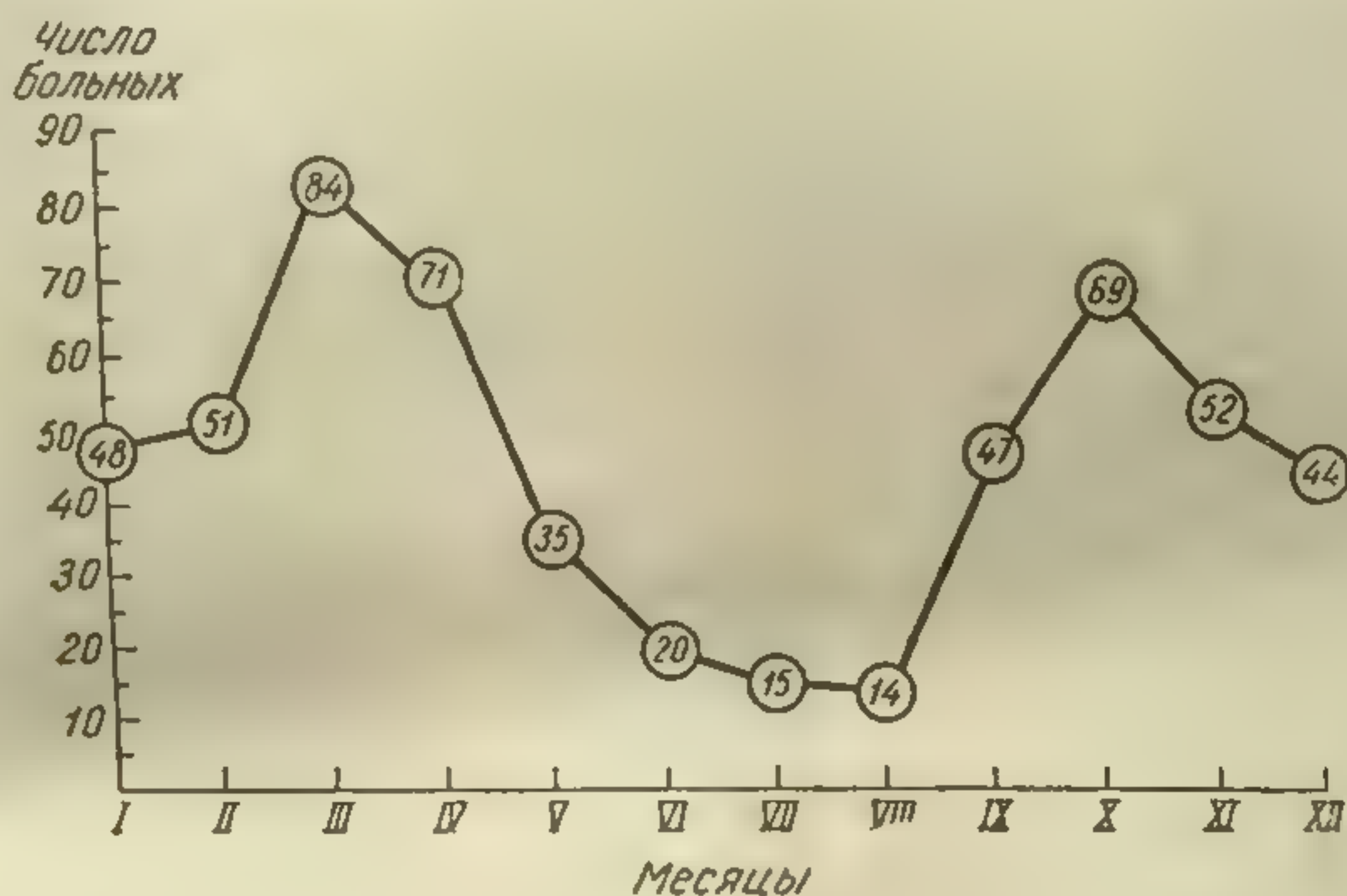


Рис. 4. Развитие лекарственной аллергии в зависимости от сезонности года.

появляются в марте и октябре. Ottolenghi (1968) отмечает большую частоту аллергических дерматозов в начале года и осенью. Это частично связывается с увеличением кожной чувствительности, а также с изменениями нейровегетативной системы и нарушениями эндокринного равновесия. Тогда учащаются и приступы бронхиальной астмы.

Лекарственная аллергия от антибактериальных препаратов также чаще встречается весной и осенью (А. Н. Аравийский и Л. М. Брагина, 1953; Б. Василяускас, 1963). Однако надо отметить, что, кроме других условий, способствующих развитию аллергии, имеет значение лечебный или профессиональный контакт с сенсибилизирующим лекарством. Осенью и весной учащается заболеваемость ангиной, болезнями органов дыхания воспалительного характера, ревматизмом и дру-



гими заболеваниями, для лечения которых употребляются такие потенциальные аллергены, как антибиотики, сульфаниламидные препараты, препараты пиразолоновой группы и др. Мы приводим собственные данные о лекарственной сенситизации, развившейся у 500 больных (рис. 4). Как видно из представленных на рисунке данных, лица, у которых аллергические реакции к различным лекарствам появлялись в марте—апреле и в октябре—ноябре, составляют более половины всех наблюдавшихся нами больных. Таким образом, при наличии аллергического фона, который создается рядом сезонных заболеваний, лекарство также часто становится причиной аллергии.

НЕКОТ  
ВЛИЯЮ  
АЛЛЕР

При изучении  
возникает вопрос  
условиях труда  
воздействий в  
травма у одного  
го давления, у  
приступ тромбоз  
звать воспален  
бронхиальной  
к нему чувстви  
вать поражени  
вороточной бол  
известен также  
жители нередко  
го же органа, у  
своя «ахиллесов  
Несомненно с  
витии и локализ  
болеваний, прич  
и др. показали, ч  
лергическое забо  
акциям вообще. И  
ганов создает по  
и аллергических  
оказывающих влия  
нений. Приобретен  
много чаще чем вро  
че эти аллергическ  
поражения неаллер  
е условия для сен  
Поражение тех н  
сих заболеваниях в



## НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЛОКАЛИЗАЦИЮ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

При изучении патогенеза аллергических заболеваний возникает вопрос, почему у лиц, находящихся в одинаковых условиях труда и быта, под влиянием одинаковых вредных воздействий возникают разные заболевания: психическая травма у одного больного вызывает повышение артериального давления, у другого — астматический приступ, у третьего — приступ тромбоцитопении. Охлаждение, например, может вызвать воспаление легких, обострение ревматизма, приступ бронхиальной астмы и т. д. Пенициллин при повышенной к нему чувствительности у различных больных может вызвать поражение кожи, анафилактический шок, синдром сыпородочной болезни, геморрагический васкулит и т. д. Общеизвестен также факт, что организм на разнообразные раздражители нередко реагирует нарушением функции одного и того же органа, у каждого человека имеется свое слабое место, своя «ахиллесова пята».

Несомненна определенная роль наследственности в развитии и локализации аллергических и аутоаллергических заболеваний, причем многочисленные исследования А. Д. Адо и др. показали, что наследуется не какое-то определенное аллергическое заболевание, а склонность к аллергическим реакциям вообще. Врожденная неполноценность отдельных органов создает почву для разных заболеваний, в том числе и аллергических. Имеется много приобретенных факторов, оказывающих влияние на локализацию патологических изменений. Приобретенные поражения, которые встречаются на много чаще чем врожденные, не могут не отражаться на течении аллергических процессов. Следует иметь в виду, что поражения неаллергической природы создают благоприятные условия для сенсibilизации организма.

Поражение тех или иных органов и систем при аллергических заболеваниях в какой-то мере зависит от вида аллерги-



на. Так, пенициллин чаще вызывает кожные изменения, амидопирин — агранулоцитоз, хинидин — тромбоцитопению.

Немалую роль играют входные ворота антигена и локализация его первичного контакта с тканями организма. Любые повреждения барьеров, как внешних, так и внутренних, способствуют проникновению аллергена в организм и тем самым учащению аллергических проявлений. Через поврежденную кожу значительно легче проникают антигены, в том числе и медикаменты. Контактные аллергические дерматиты развиваются на тех местах кожи, которые раньше имели соприкосновение с медикаментом. Дерматомикозы способствуют развитию аллергии и особенно ее кожных проявлений к пенициллину. В последнем случае для сенсibilизации к пенициллину может иметь значение то ничтожное его количество, которое продуцируют эти грибки.

Имеющиеся в воздухе аллергены нередко вызывают аллергический ринит, бронхит или бронхиальную астму. Слизистая оболочка дыхательных путей выполняет важную защитную функцию как от микроорганизмов, так и от других антигенов. Микроорганизмы и другие аллергены во время дыхания не доходят до альвеол, которые у клинически здоровых людей бывают стерильными. Они задерживаются в дыхательных путях, которые и подвергаются действию агрессивных частиц. Разные поражения дыхательных путей воспалительного и невоспалительного характера подготавливают почву для внедрения аллергена в стенку дыхательных путей, для проникновения в глубину легких и проявления аллергических реакций в органах дыхания.

Аллергены, принимаемые с пищей, или лекарства, назначаемые через рот, могут обуславливать развитие аллергического гастрита, энтерита или колита. Таким образом, разные повреждения и заболевания, поражающие отдельные органы, создают благоприятную почву для внедрения антигена и развития сенсibilизации. Следует иметь в виду, что функциональные расстройства (гиперфункция и перенапряжение отдельных органов и центральной нервной системы), благоприятствующие развитию соматической патологии, нередко предшествуют морфологическим изменениям.

Пораженные ткани не только открывают путь для проникновения антигена, но и сами становятся более чувствительными. Таким образом, получают новые места пониженной резистентности. Особенно благоприятствуют развитию аллергического процесса поражения, которые вызываются агрессивными частицами антигенной природы. Наглядным примером того, как антигенное поражение отражается на аллергическом процессе, является феномен Шварцмана—Санарелли. Как известно, если кролику ввести внутрикожно 0,1—0,2 мл фильтрата многих видов бактерий, а затем спустя



24—48 часов внутривенно инъектировать фильтрат бактерий того же или другого вида (0,1—0,5 мл/кг), то спустя 1—2 часа на месте первичного введения появляется сильная венозная гиперемия, переходящая в геморрагию и дальше в некроз.

Shwartzman подчеркивает, что описанное им явление не анафилактической природы. Однако А. Д. Адо (1938) установил, что феномен Шварцмана отличается от вульгарного воспаления. Глюкокортикоиды ослабляют течение феномена Шварцмана, а минералокортикоиды его усиливают. Sanarelli аналогичный синдром относит к анафилactoидному, геморрагическому процессу, вызываемому в сенсibilизированном организме.

Мы наблюдали этот феномен при медикаментозной аллергии. Для иллюстрации приведем свои наблюдения.

1. Больная Д., 41 года, бухгалтер, болела язвенной болезнью, холанго-холециститом и была сенсibilизирована к пенициллину. Кожная проба со стрептомицином была сомнительная. 18/XI 1966 г. больная получила 0,5 г стрептомицина внутримышечно. Через 5—6 часов появилась общая аллергическая реакция: кожная сыпь, зуд, опухание век, субфебрильная температура, головная боль, общая слабость. На следующее утро развилось значительное опухание век, лица, верхней губы, слизистой оболочки полости рта и ладоней. На месте кожной пробы, произведенной 2 дня назад, появилось покраснение и опухание кожи (рис. 5). Аллергическая реакция продолжалась 8 дней.

У больной, сенсibilизированной к пенициллину и стрептомицину, после введения стрептомицина появились разные аллергические реакции, особенно выраженные на месте стрептомициновой пробы. На контрольном участке, т. е. на месте скарификации кожи без внесения антигена, аллергических изменений не было. Только повреждение кожи с местным применением аллергена способствовало развитию феномена Шварцмана — Санарелли медикаментозной природы.

2. Больная Р., 24 лет, врач, болела туберкулезом лимфатических узлов. Анамнестически медикаментозная аллергия не констатирована. Кожные пробы с пенициллином были отрицательны, при введении пенициллина внутримышечно побочные явления не наблюдались. Семь дней спустя после кожной пробы больная получила 0,5 г стрептомицина внутримышечно. Через 15—20 минут больная почувствовала, что немеют губы, лицо, появилось головокружение, развилась общая слабость. Место пенициллиновой пробы на коже покраснело, появился отек и зуд. Место контрольной пробы не реагировало. Указанные выше явления наблюдались в течение суток, 5—6 дней спустя после указанных явлений произведены кожные пробы со стрептомицином. Скарификационная проба была резко положительной.

В данном случае, как и в предыдущем, воспалительные реакции на месте контрольной пробы не развились. Они были выражены только на месте кожной пробы с пенициллином. Поражение кожи пенициллином благоприятствовало проявлению местной реакции кожи от стрептомицина.

3. Больная И., 22 лет, служащая, заболела активной формой ревматизма, который проявился эндокардитом и нефритом. Внутривенная проба с пенициллином была отрицательной, поэтому на следующий день начато лечение пенициллином. Однако уже первые инъекции пенициллина вызвали кожный зуд и покраснение кожи на месте пробы. Сделан 3-дневный перерыв, в течение которого больная получала ацетилсалициловую кислоту, рутин, витамин С и комплекс витамина В, а также этизин. После перерыва произведена кожная проба повторно, а на следующий день больная полу-



чила пробную дозу пенициллина (25 000 ЕД), за которой аллергическая реакция не последовала. При внутримышечном введении пенициллина по 50 000 ЕД через каждые 4 часа наблюдалась местная реакция, отмечалось снижение артериального давления и нарастала общая слабость. Через 4 дня под прикрытием преднизолона (по 5 мг 3 раза в сутки) произведена кожная проба третий раз. На этот раз она опять вызвала кожный зуд, покраснение кожи на месте пробы размером 6×7 см и мелкую сыпь, а через час вновь оживилась реакция на месте повторно сделанной кожной пробы.



Рис. 5. Феномен Шварцмана—Санарелли, развившийся у больного Д. при лечении стрептомицином.

Мы наблюдали 4 случая феномена Шварцмана—Санарелли медикаментозной природы. Этот феномен вызывала сумма действия введенного в кожу аллергена с действием аллергена, проникшего из кровяного русла. Мы считаем, что кожная проба с предполагаемым аллергеном вызывает неспецифическую клеточную иммунологическую реакцию, т. е. скопление клеточных элементов, которые после дополнительного внедрения аллергена из крови усиливают аллергические проявления. Феномен Шварцмана в 2 случаях был вызван пенициллином с пенициллином, в одном — пенициллином со стрептомицином и в одном случае — стрептомицином со стрептомицином. Он развивался через несколько минут или часов после разрешающей инъекции; кожная проба была проведена за 1—7 дней до внутримышечного введения антибиотика. Во всех указанных случаях феномен Шварцмана был одним из симптомов сенсibilизации.



# НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

**Жалобы.** Основные симптомы лекарственной аллергии возникают во время проявления аллергических реакций. Они зависят от того, какие органы или системы бывают поражены. Орган, находящийся в состоянии шока, обуславливает семиотику медикаментозной аллергии. Однако независимо от особенностей отдельных синдромов общие этиологические факторы и патогенетические механизмы развития не могут не отражаться на клинике и поэтому независимо от того, в каком органе собственно проявляется реакция антиген—антитело, имеются некоторые общие клинические симптомы и данные лабораторного исследования.

Среди общих явлений можно отметить жалобы на слабость и зуд кожи. Слабость зависит от изменения артериального давления, нарушения кровообращения и токсического воздействия освободившихся в шоковых органах биологически активных веществ. Наплыв крови в пораженные органы отрицательно отражается на кровоснабжении головного мозга и других жизненно важных органов. Слабость может быть обусловлена и аллергическим поражением центральной нервной системы.

Зуд связан с раздражающим действием гистамина и является одним из основных субъективных симптомов медикаментозной аллергии. Иногда зуд распространяется на всю поверхность кожи, бывает интенсивным, даже изнуряющим. При внутренних болезнях субъективные симптомы нередко предшествуют органическим изменениям и таким образом являются предвестниками наступающей болезни. Субъективные симптомы, в зависимости от чувствительности некоторых отделов нервной системы, могут возникать или раньше, или позже морфологических изменений. Что касается лекарственной аллергии, то в этом случае чаще всего отмечается повышенная чувствительность и поэтому субъективные симптомы появляются раньше объективных. В таких случаях, когда аллергические реакции бывают слабо выражены или затихают, не достигая полного развития, иногда возникает только зуд, а другие кожные проявления отсутствуют и наоборот: иногда выраженные аллергические изменения кожи не сопровождаются зудом.

Среди объективных признаков в первую очередь надо отметить нарушение терморегуляции. Е. Я. Северова (1959) констатировала, что повышение температуры тела является одним из наиболее частых, а иногда и единственным или первым симптомом медикаментозной аллергии. Gronemeyer



(1957), Lübberts (1962), Walter (1965) наблюдали подобную реакцию, вызванную сульфаниламидными препаратами, тиреостатиками, дериватами гидантоина, пенициллином, стрептомицином и др. Ц. Кифер и В. Хьюитт, наблюдавшие за 337 сенсibilизированными к стрептомицину больными, повышение температуры отметили у 57% больных.

Б. И. Василяускас обследовал 202 лиц, страдавших аллергией, вызванной пенициллином, бициллином, стрептомицином и некоторыми антибиотиками широкого спектра действия, а также сульфаниламидными препаратами, амидопирином, салицилатами, АКТГ, йодом, инсулином, витамином В<sub>1</sub> или несколькими медикаментами. Повышение температуры тела отмечалось

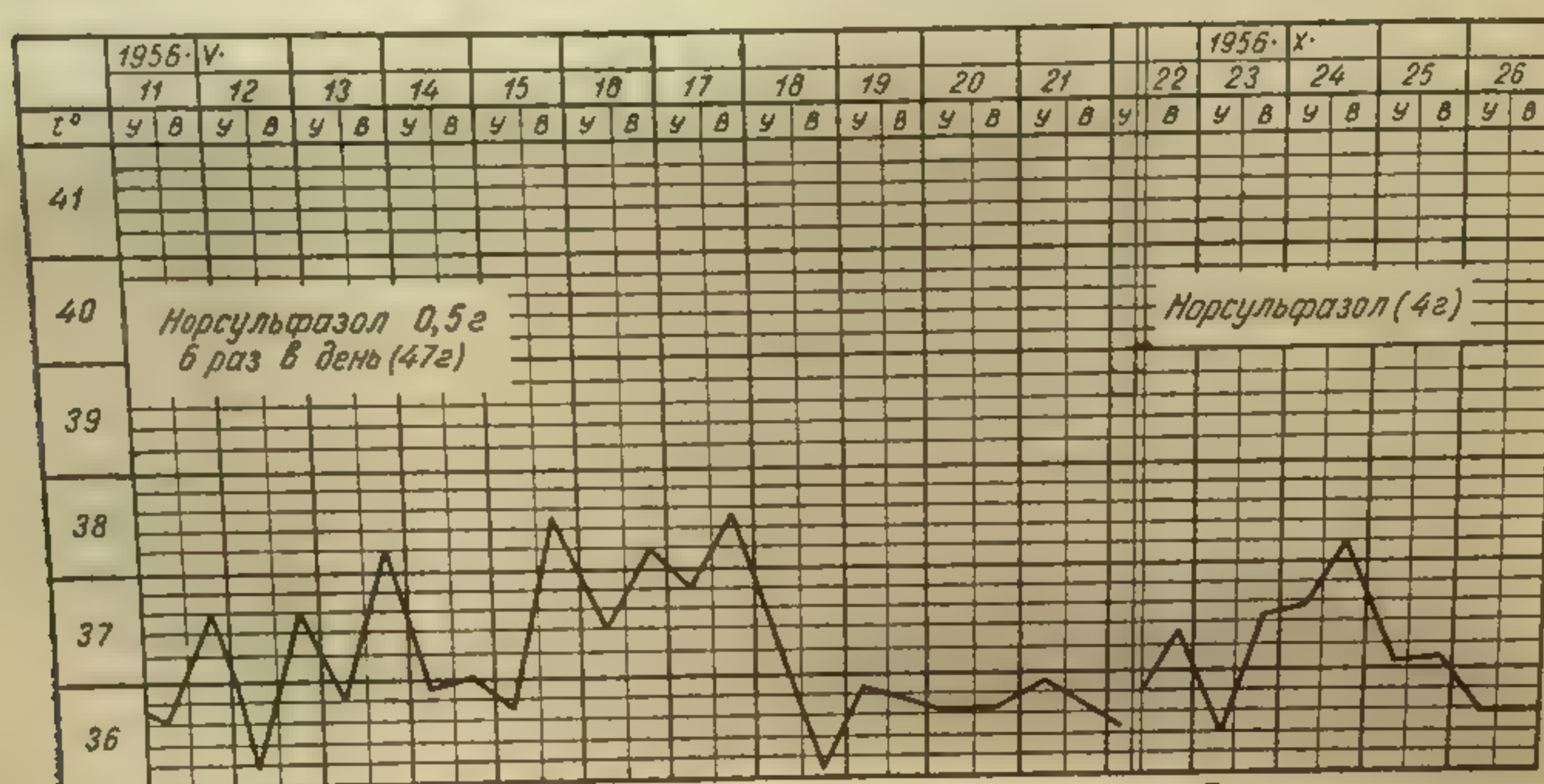


Рис. 6. Температурная кривая у больного, получавшего норсульфазол, при развитии аллергической реакции.

у 93 больных, т. е. в 46% случаев. Температура у них была субфебрильная или реже высокая (рис. 6 и 7). В случае аллергии, вызванной норсульфазолом, она достигала 39,5°, пенициллином — 40°, стрептомицином — 40,6°, тетрациклином — 41°.

Аллергическая температурная кривая была неправильной, напоминала кривую при септической лихорадке. Аллергическая лихорадка обычно сопровождалась другими симптомами медикаментозной аллергии, а иногда она являлась первым симптомом аллергии и создавала ошибочное впечатление о более тяжелом или осложненном течении основного заболевания. В таких случаях нередко антибактериальная терапия усиливалась и вследствие этого состояние больного еще больше ухудшалось. Обычно антибактериальные препараты назначают при инфекционных заболеваниях, так как при их применении температура снижается. Однако с развитием аллергической реакции она может снова повыситься: причиной такого повышения является уже не инфекция, а аллергия. В таких случаях важно правильно истолковать вторую волну повышения температуры. В таком случае помогают десенси-



билизирующие средства, в результате применения которых температура нормализуется.

После устранения причины температура снижается чаще всего в тот же день, хотя остальные симптомы аллергии могут держаться в отдельных случаях еще 2—3 дня, а в исключительных случаях и дольше, однако она уже не бывает такой высокой.

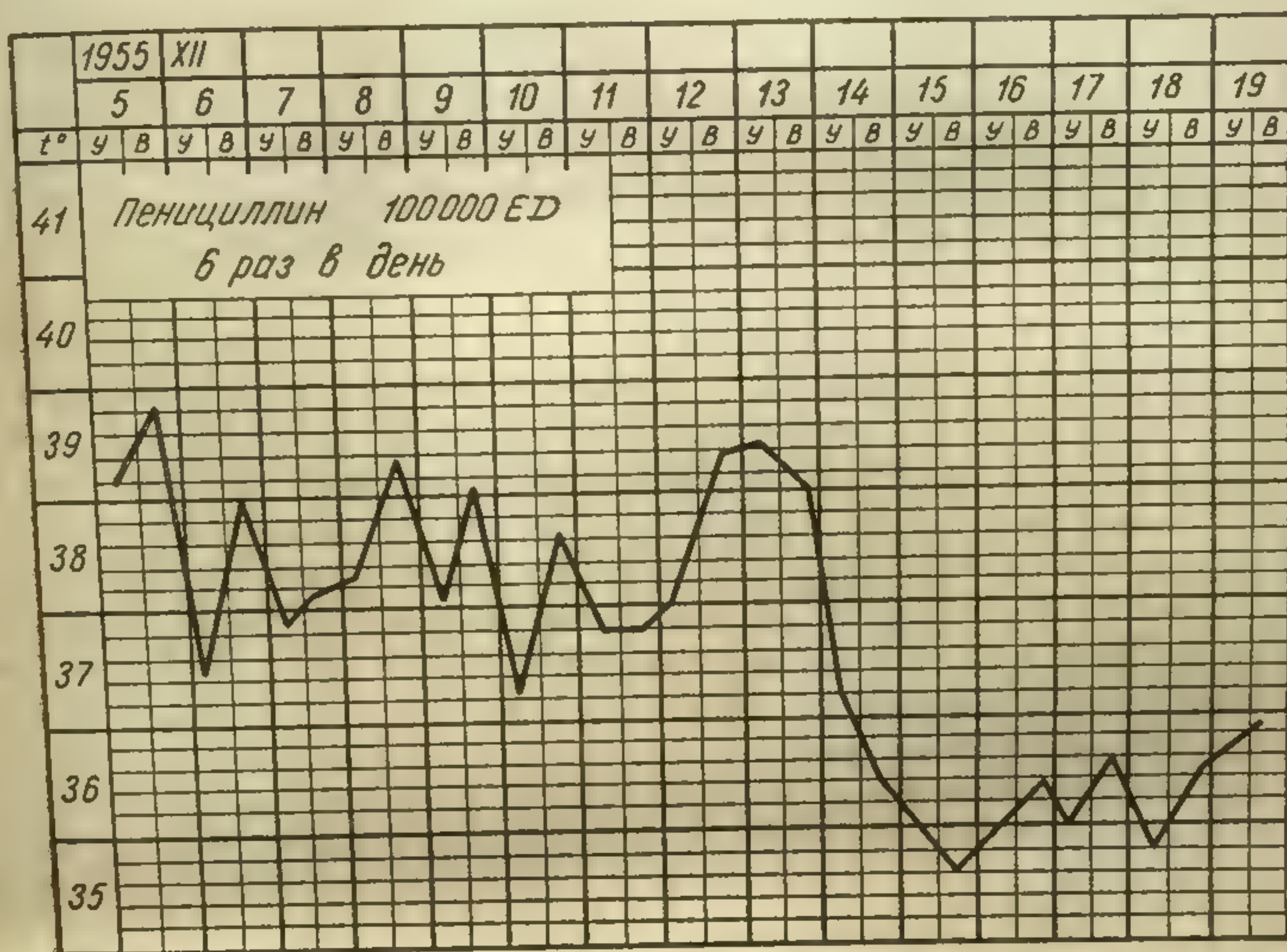


Рис. 7. Температурная кривая у больного, получавшего пенициллин, при развитии аллергической реакции.

Нередко медикаментозная аллергия обуславливает понижение артериального давления, которое встречается не только во время анафилактического шока. Артериальное давление регулируется центральной и вегетативной нервной системой, вследствие изменения функции которых в условиях медикаментозной аллергии меняется просвет кровеносных сосудов и высота артериального давления. Медикаментозная аллергия чаще всего развивается при ваготонии, в условиях которой артериальное давление держится в пределах минимальной нормы. Аллергия довольно часто ведет к еще большему его снижению. С исчезновением симптомов аллергии артериальное давление опять восстанавливается или еще некоторое время держится на более низком уровне, чем до заболевания.

Если аллергия развивается у больных гипертонической болезнью или атеросклерозом, артериальное давление также временно снижается, можно сказать нормализуется. У одного



наблюдаемого нами больного оно снизилось с 200/100 до 135/60 мм рт. ст., у другого — с 200/100 до 110/60 мм рт. ст. С уменьшением симптомов аллергии оно постепенно увеличивается, однако может еще несколько месяцев держаться ниже первоначального уровня. Иногда отмечалась временная аллергическая гипертензия.

### ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ

Изменения морфологического состава крови бывают особенно резко выражены при аллергических поражениях системы крови, однако они встречаются достаточно часто и в тех случаях, когда кровь не является шоковым органом.

Вызванный медикаментами аллергический лейкоцитоз встречается нередко. А. Д. Адо и Ю. П. Бородин при исследовании 125 чувствительных к пенициллину больных лейкоцитоз констатировали у 32% больных. Лейкоцитоз, вызванный пенициллином и сульфаниламидными препаратами, описал Т. Новак, а В. В. Сура с соавторами отметили увеличение количества лейкоцитов (до 18 200 в 1 мм<sup>3</sup> крови) у больных, получающих норсульфазол, пенициллин и стрептомицин. Е. Я. Северова (1963) наблюдала больного, у которого лейкоцитоз от меркузала достигал 16 500 в 1 мм<sup>3</sup> крови. Такая реакция обычно встречается при острых инфекционных заболеваниях, поэтому она реже диагностируется как аллергическое состояние, а чаще принимается за симптом основного заболевания.

Мы при обследовании 90 больных во время аллергической реакции немедленного типа, вызванной некоторыми антибактериальными препаратами, лейкоцитоз констатировали у 28% больных. Самой частой его причиной являются норсульфазол и пенициллин. Лейкоцитоз в случае пенициллиновой аллергии достигал 24 000, при тетрациклиновой — 11 900 в 1 мм<sup>3</sup> крови. Лейкоцитоз, обусловливаемый анафилактическим шоком, продолжается в течение нескольких дней. Лейкоцитоз чаще всего наблюдается в периоде, когда шок уже проходит. Например, в этом периоде у одного больного в состоянии шока, вызванного пенициллином, лейкоцитоз достиг 19 000, а до этого и позже был соответственно 5200 и 5400 в 1 мм<sup>3</sup> крови.

Лейкопения — частый симптом медикаментозной аллергии. Поэтому Thiele (1954) считает ее постоянным показателем аллергических состояний и подчеркивает, что каждая лейкопения, появляющаяся во время лихорадки, указывает на аллергическое состояние. Из 90 наблюдавшихся нами больных, страдавших аллергией, вызванной антибиотиками или сульфаниламидными препаратами, констатирована лейкопения у 60% больных. Самой частой ее причиной был стрептомицин, а самой редкой — норсульфазол. Остальные антибиотики также чаще вызывали лейкопению, чем лейкоцитоз. При пенициллиновой аллергии самое низкое число лейкоцитов было 2800, при стрептомициновой 1400, при синтомициновой



2900 в  $1 \text{ мм}^3$  крови. Как и в случаях других лейкопений, изменения лейкограммы наблюдались наряду с дерматитом и аллергическими реакциями других органов. Если основная болезнь вызывала лейкоцитоз, то развивающаяся медикаментозная аллергия иногда его временно уменьшала.

При продолжительном применении антибактериальных препаратов количество лейкоцитов может уменьшаться при отсутствии других симптомов непереносимости. Такая «немая» лейкопения может наблюдаться в случае профессионального контакта с лекарствами, особенно у работающих со стрептомицином. Она может являться первым симптомом сенсибилизации организма к лекарствам. Мы наблюдали больную, у которой при лечении стрептомицином сначала уменьшилось количество лейкоцитов (с 7200 до 3000), а через 3 недели возникли аллергические изменения кожи. У другой больной стрептомициновый дерматит появился через 3 недели после появления лейкопении (4000 лейкоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  крови).

В настоящее время становится понятным явление, почему при исследовании крови получают разноречивые данные. В местах аллергических проявлений, в основном в случаях аллергии немедленного типа, наблюдается инфильтрация, накапливаются лейкоциты, что отражается на количестве лейкоцитов в периферической крови. Если основной процесс стимулирует в достаточной степени функцию кроветворных органов, развивается как местный, так и общий лейкоцитоз. В противоположных случаях распространенный значительный местный лейкоцитоз обуславливает временную лейкопению в крови. В связи с хемотаксисом местный лейкоцитоз может развиваться при кратковременном общем лейкоцитозе или без него.

Общезвестно, что важным гематологическим показателем аллергического состояния является эозинофилия (см. стр. 42).

При аллергических состояниях число лимфоцитов увеличивается или уменьшается. Оценивая эти изменения, а также их корреляцию с количественными сдвигами других элементов лейкограммы периферической крови, Kjerelka и Kejda (1964) отмечают, что вместо старых критериев аллергических состояний — эозинофилии и лейкопении — за более надежный показатель иногда принимается число лимфоцитов, которые, по-видимому, переносят антитела, и базофилов, значение которых для диагностики аллергии доказывают гистохимические исследования. Авторы при исследовании 248 лиц с острыми аллергическими изменениями заметили увеличение числа лимфоцитов и моноцитов, а в условиях хронической аллергии установили увеличение количества сегментоядерных лейкоцитов.

Мы при исследовании периферической крови у 87 лиц, страдающих аллергией, вызванной антибактериальными препаратами, изменение числа лим-



фосцитов обнаружили у 67 (количество лимфоцитов колебалось от 5 до 45%). Лимфоцитопения была установлена у 48 больных, а лимфоцитоз — у 19. Лимфоцитопения чаще наблюдается одновременно с лейкоцитозом, а лимфоцитоз — с лейкопенией, развивающейся во время более продолжительного аллергического состояния. Следует подчеркнуть, что сдвиги количества лимфоцитов по сравнению с нормой у наблюдавшихся нами больных нередко бывали первым симптомом гемоаллергозов.

Наши исследования местной лейкоцитарной реакции показали, что при аллергических реакциях замедленного типа часто наблюдается местный лимфоцитоз, а при реакциях немедленного типа — местная лимфопения. Указанные сдвиги обуславливаются патогенетическими механизмами.

Экспериментально доказано, что в условиях аллергического состояния эозинофилия нередко сопровождается моноцитозом, однако последний может увеличиваться и во время анафилактического шока, когда фагоцитируются антигены (медикаменты) и ими поврежденные клетки (Mosonyi, 1959). Положительным признаком при медикаментозной гранулоцитопении Benkő (1959) считает моноцитоз.

Моноцитоз (10—16%) обнаружен у 23% наблюдавшихся нами больных. Нередко он проявлялся вместе с эозинофилией. Максимальный моноцитоз наблюдался в разные периоды острой аллергической реакции. Он чаще обнаруживался при утихании аллергической реакции, иногда при затянувшемся аллергическом состоянии моноцитоз удерживался более продолжительное время. В условиях анафилактического шока число моноцитов обычно не изменялось, после него незначительно увеличивалось.

Свертываемость крови. Так как реакция антиген—антитело в основном происходит в крови, экспериментаторов и врачей разных специальностей интересует вопрос, меняется ли свертывание крови при сенсibilизации организма разными аллергенами. Анализ тромбоэластограмм, полученных в опытах на сенсibilизированных кроликах, свидетельствует о том, что процесс сенсibilизации не оказывает существенного влияния на нее (Б. И. Падегимас, 1968). Гораздо большие сдвиги свертывания крови отмечаются при острых аллергических—анафилактических реакциях. Perlick (1965) указывает, что сенсibilизация ведет к повышению содержания гепарина в крови, а при гиперергии появляется в крови значительное количество эндогенного гепарина. Автор сообщает, что у животных во время анафилактического шока резко повышается титр гепарина—антитромбина, причем в мобилизации эндогенного гепарина решающую роль играет печень. В. С. Гагаури (1962) показал, что во время экспериментального анафилактического шока удлиняется протромбиновое время и время свертывания крови. По данным Б. И. Падегимаса (1968) и А. А. Кондратаса (1966), у сенсibilизированных собак и кроликов во время анафилактического шока от-



мечаются существенные сдвиги свертываемости крови и изменение показателей тромбоэластограмм. Свертываемость резко понижается, и кровь, взятая через 10 минут после разрезающей дозы антигена, иногда часами не свертывается. Сыворотка крови желатинизируется и своими свойствами напоминает сыворотку крови людей, больных гепатитами или циррозом печени. Авторы установили, что через 1—3 суток после анафилактического шока тромбоэластографические показатели не отличались от таковых в дошоковом периоде. Установлена также тесная связь между этими показателями и количеством гепарина. Г. Г. Коробков (1954) также отметил, что замедление свертывания крови при шоке зависит главным образом от выделения в кровь гепарина.

В клинике также отмечены идентичные тенденции изменения показателей свертываемости. В крови у больных с упорным зудом при мигрирующем дерматозе, а также в содержимом, полученном из уртикарных папул, установлен повышенный фибринолиз. В некоторых случаях лекарственной аллергии Rudzki (1963) установил повышение фибринолитической активности крови. Pastinszky и Kovács (1966) исследовали свертывание крови у больных с крапивницей физического происхождения и заметили, что вслед за появлением аллергической реакции повышалось число тромбоцитов и уменьшалась фибринолитическая активность, а через 30 минут тромбоцитоз исчезал и увеличивалась фибринолитическая активность.

Ввиду того что бронхиальная астма в большинстве случаев является аллергическим заболеванием, Л. А. Деркач (1968) и Г. Ф. Глуховская и Л. А. Деркач (1968) исследовали свертывающую и антисвертывающую системы крови во внеприступном периоде и в периоде приступов удушья. Полученные ими данные показали незначительную тенденцию к повышению свертывания, хотя уровень свободного гепарина и степень фибринолиза были повышены. Это свидетельствует о том, что синтез фибриногена при бронхиальной астме значительно увеличен. Повышенное содержание свободного гепарина даже во внеприступном периоде бронхиальной астмы свидетельствует о готовности к приступам удушья.

Мы исследовали кровь у 70 больных лекарственной аллергией, записывая их тромбоэластограммы чернилопишущим тромбоэластографом, созданным сотрудниками Каунасского медицинского и политехнического институтов. За норму (контрольные показатели) мы приняли данные, полученные сотрудником кафедры А. М. Кригерисом (1967):  $r = 13,2 \pm 0,21'$ ;  $k = 3,8 \pm 0,20'$ ;  $ma = 49,8 \pm 0,32$  мм;  $r + k = 17,0 \pm 0,31'$ ;  $ТИ = 2,9 \pm 0,06$ . Больные были распределены нами на три группы. В первую группу вошло 35 больных, у которых исследования были произведены во время аллергической реакции немедленного типа (кроме анафилактического шока). У больных с обильной крапивницей или ангионевротическим отеком тромбопластический показатель  $r$  резко укорачивался, а у других больных этой группы — значительно удлинялся. Показатель времени свертывания  $k$  был несколько



удлинен. Исходя из этого, и общий показатель свертывания крови  $r+k$ , а также и тромбоэластографический индекс ТИ соответственно уменьшался или увеличивался. Показатель максимальной амплитуды  $ma$  был меньше нормы.

Вторую группу составили 15 больных, которые были исследованы во время упорных астматических состояний или приступов. Причины бронхиальной астмы у них были разные, в том числе инфекционные, лекарственные и бытовые аллергены. Изменения показателей тромбоэластограммы у этих больных по существу не отличались от таковых у больных первой группы, со слабо выраженной реакцией кожи.

Третью группу составили 20 больных, исследование которых было произведено при затихании или исчезновении симптомов аллергии. У этих больных г, ТИ и та были близки к норме, а к — короче.

Таким образом, при аллергических реакциях немедленного типа с обильной крапивницей или ангионевротическим отеком свертываемость крови увеличивалась особенно за счет укорочения показателя г. У больных с аллергической реакцией немедленного типа, сопровождающейся только небольшой экзантемой на коже, или у больных, страдающих приступной формой бронхиальной астмы, тромбоэластограмма показывала уменьшение свертываемости крови. При уменьшении симптомов аллергии показатели тромбоэластограммы постепенно нормализовались (рис. 8). Полученные данные помогают судить о возможности тромбоэмболических осложнений или усиленного кровотечения у страдающих аллергией.

Изменение содержания некоторых микроэлементов (железо, медь, цинк, марганец, никель) в сыворотке крови. В известной нам литературе этому вопросу уделено мало внимания. Gorski с соавторами (1966) заметили, что при тяжелых приступах бронхиальной астмы увеличилось количество железа и меди в крови. Г. В. Трубников и А. А. Фомин (1968) установили, что состав микроэлементов сыворотки крови при бронхиальной астме подвергается таким же изменениям, как и при воспалении легких. Но если обострение хронической пневмонии осложняется приступами бронхиальной астмы, количество марганца и меди заметно увеличивается. Особенно яркое увеличение меди и цинка у больных туберкулезом легких с токсико-аллергическими реакциями при химиотерапии отмечает А. К. Абрамовская (1966), связывая увеличение количества меди с увеличенным производством антител.

Мы (Б. Василяускас и М. Кушлейкайте, 1967) исследовали изменения содержания некоторых микроэлементов в сыворотке крови при аллергических состояниях организма. Микроэлементы определялись спектрографическим методом, модифицированным М. Кушлейкайте, в одном и том же образце, с помощью кварцевого спектрографа ИСП-28. 30 обследованных больных были разделены на две группы. В первую группу вошли больные с острыми или резко выраженными аллергическими реакциями, например с острой лекарственной аллергией и приступами бронхиальной астмы, а во вторую — больные со слабо выраженной или латентной формами аллергии. Ниже приводим данные ( $\bar{x} \pm m$ ) исследования некоторых микроэле-



ментов, выраженных в микрограммах-процентах, в сыворотке крови при острых аллергических заболеваниях (в скобках указана установленная норма): железо —  $2569,0 \pm 1233,9$  ( $140,0 \pm 25,0$ ); медь —  $230,57 \pm 47,91$  ( $110,0 \pm 14,0$ ); цинк —  $707,2 \pm 288,9$  ( $320,0 \pm 40,0$ ); марганец —  $2,35 \pm 0,89$  ( $3,43 \pm 0,7$ ); никель —  $36,68 \pm 20,6$  ( $22,0 \pm 6,0$ ).

Таким образом, в острой фазе аллергии, которая продолжалась несколько дней, в большинстве случаев значительно увеличивалось количество железа, а также цинка, меди и не-

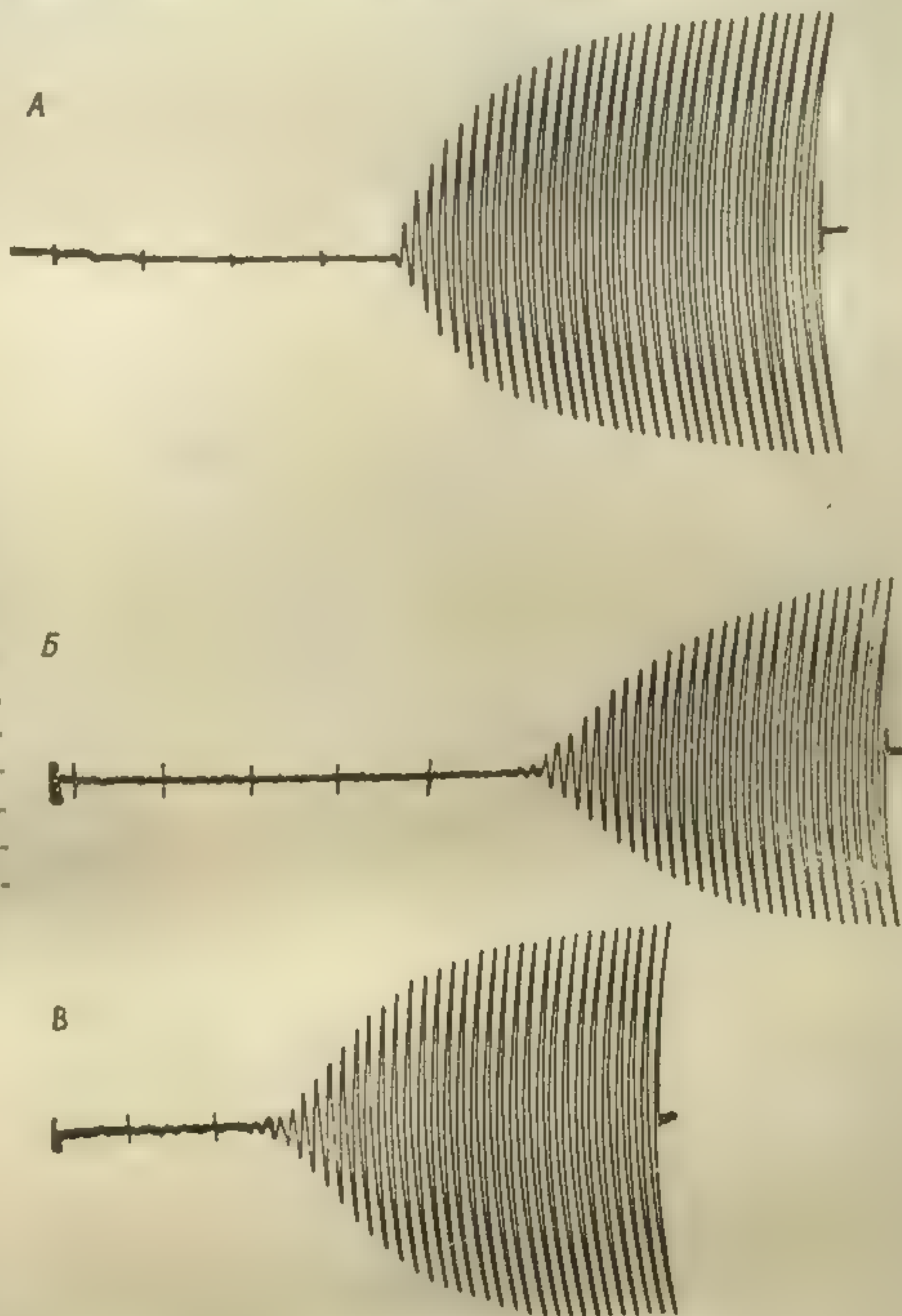


Рис. 8. Тромбоэластограмма при нормальном свертывании крови (А) у клинически здорового человека. Тромбоэластограмма у больного Г. в момент развития немедленной аллергической реакции (Б) и при разрешении клинических симптомов аллергической реакции (В).

значительно никеля, а количество марганца уменьшалось. При затихании аллергической реакции отмечены сдвиги к нормализации количества микроэлементов: увеличение железа и меди было выражено меньше, количество цинка нормализовалось, а показатели марганца и никеля соответствовали результатам первой группы больных. При латентной сенсибилизации отклонение количества микроэлементов от нормы было выражено еще меньше.

При наличии у больных нескольких аллергических заболеваний изменения количества микроэлементов были выражены в большей степени, а в случаях, когда лекарственная аллер-



гия появлялась на фоне других заболеваний, их содержание соответствовало комплексу всех патологических явлений.

Количественные изменения нуклеиновых кислот в цельной крови. РНК и ДНК как вещества, определяющие синтез белка, определяют и выработку антител. Б. И. Падегимас (1968), изучая в эксперименте изменения количества РНК и ДНК в крови во время сенсibilизации кроликов белками, установил, что количество РНК вследствие сенсibilизации возросло от  $7,7 \pm 1,5$  мг% (в норме)

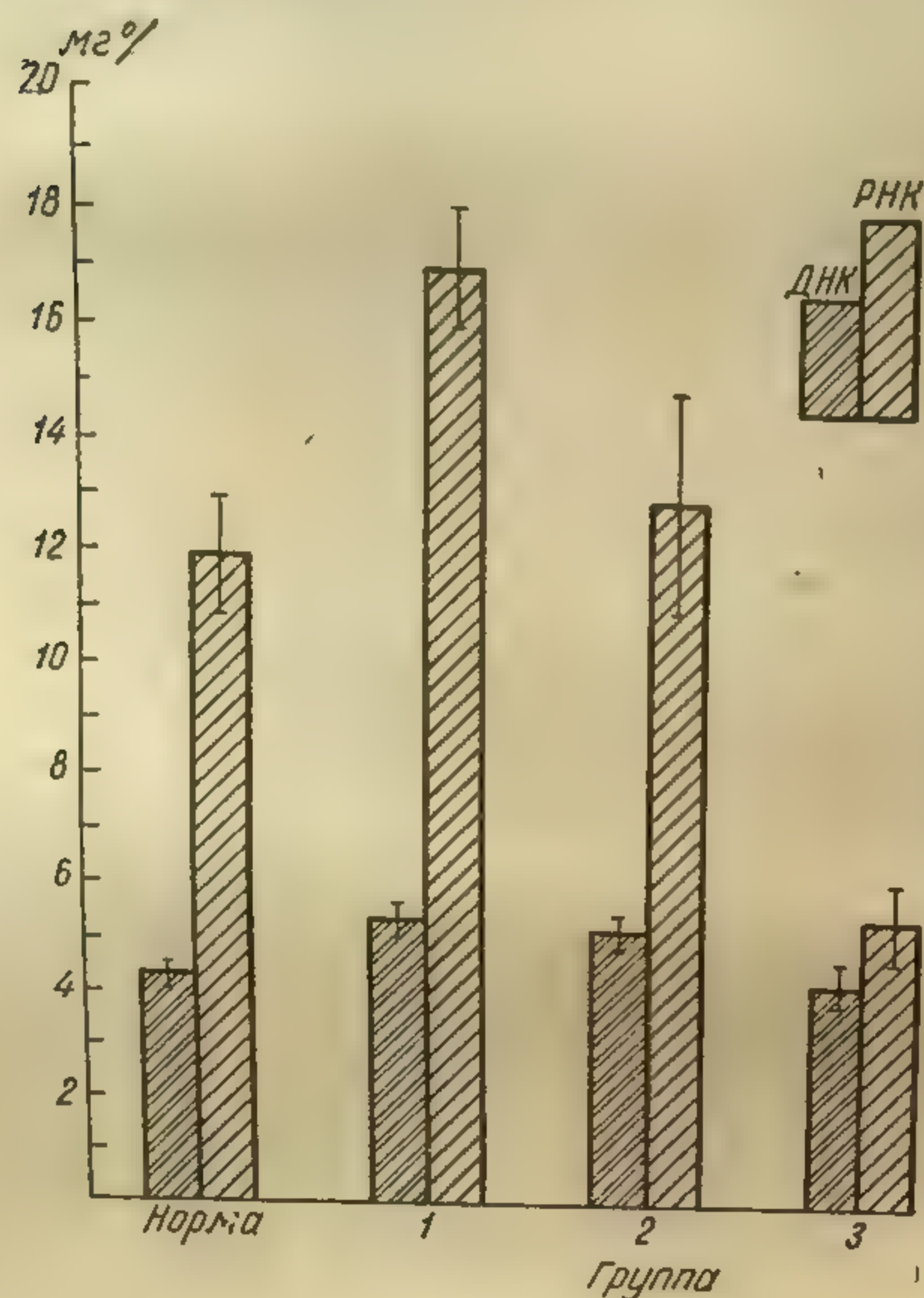


Рис. 9. Количественные изменения нуклеиновых кислот (РНК и ДНК) у клинически здоровых людей (норма), во время развития немедленной аллергической реакции (1) и разрешения клинических симптомов аллергической реакции (2), а также у больных с приступами бронхиальной астмы (3).

до  $11,4 \pm 1,7$  мг%, а ДНК — незначительно снизилось (с  $5,4 \pm 0,4$  мг% до  $4,1 \pm 0,7$  мг%), хотя при статистической обработке эти изменения оказались недостоверными.

Мы (Б. Василяускас и Б. Юсявичюте, 1967) установили, что при клинически резко выраженной аллергии или поливалентной сенсibilизации с резко выраженной реакцией диагностических кожных проб количество ДНК и РНК было повышенным. За норму мы приняли средние показатели, полученные Б. Юсявичюте: РНК —  $12,0 \pm 1,06$  мг%, а ДНК —  $4,38 \pm 0,20$  мг%.

Мы провели исследование 45 больных, которые были распределены на три группы. Первую группу составили 30 больных, исследования крови которых производили во время немедленной аллергической реакции. Количество РНК у них составило в среднем  $17,6 \pm 1$  мг%, а ДНК —  $5,5 \pm 0,3$  мг%.



у 15 больных 2-й группы исследования были произведены повторно через 7—10 дней, т. е. после исчезновения симптомов немедленной аллергической реакции. РНК у них было  $13,1 \pm 1,9$  мг%, а ДНК —  $5,3 \pm 0,3$  мг%.

Третью группу составили 15 больных, страдающих приступами бронхиальной астмы или затяжным состоянием удушья. Причиной этого заболевания были разные медикаменты и другие, в том числе инфекционные и поливалентные, аллергены. Уровень РНК у них составлял в среднем  $5,5 \pm 0,7$  мг%, а ДНК —  $4,12 \pm 0,4$  мг% (рис. 9).

Таким образом, наши исследования показали, что во время лекарственной аллергии немедленного типа концентрация нуклеиновых кислот, особенно РНК, увеличивалась, а при затихании аллергических симптомов постепенно нормализовалась. У больных с упорными астматическими состояниями и приступами бронхиальной астмы уровень РНК был значительно ниже, а уровень ДНК по существу не отличался от нормального.

### ИЗМЕНЕНИЕ РЕАКТИВНОСТИ

Среди общих особенностей аллергических проявлений можно указать на некоторые сдвиги реактивности организма, которые зависят от его ответной реакции.

Болезнь является одной из форм ответной реакции организма на раздражения внешней или внутренней среды. Формы ответной реакции организма были открыты И. П. Павловым. Как известно, вслед за нормальной ответной реакцией, которая соответствует силе раздражителя, в связи с нарастающим утомлением клетки развивается уравнительная, парадоксальная и, наконец, ультрапарадоксальная ответная реакция. Указанные закономерности вскрывают основные формы извращения ответной реакции и их причины. К установленным физиологами закономерностям можно добавить только некоторые отмеченные патофизиологами и клиницистами сдвиги повышенной реактивности при сенсibilизации организма. Таким образом, ответная реакция может быть нормальной, гиперреактивной (усиленной), гипореактивной (ослабленной) и парадоксальной. Гипореактивные реакции бывают двоякого рода: они могут быть переходной формой от гиперреактивного или нормального реагирования к парадоксальному типу или результатом значительного истощения клетки.

Наличие отмеченных нами форм реагирования особенно наглядно выявляется с помощью инсулиновой и адреналиновой проб. В случаях парадоксальных реакций адреналин обуславливает временное понижение количества лейкоцитов в крови, а инсулин — гипергликемию. Jordan и Hauser указывают, что адреналин вызывает парадоксальные реакции только при истощении вегетативной нервной системы. Следует согласиться с авторами, что такое глубокое извращение реак-



тивности возникает только при тяжелых поражениях. Однако некоторые более чувствительные функциональные пробы позволяют выделить разные варианты ответной реакции при менее выраженных изменениях.

Известно, что под действием глюкокортикоидов количество эозинофилов меняется достаточно отчетливо. Некоторые авторы на основании пробы Торна судят о функции надпочечников, так как глюкокортикоиды вызывают эозинопению, однако при измененной реактивности организма стимуляция надпочечников и усиленное выделение кортикостероидов могут вызвать совершенно противоположный эффект. Мы с сотрудником Н. П. Индрелене, исследуя флюорометрическим методом корреляцию между процентным содержанием эозинофилов в крови и концентрацией 11-оксикортикостероидов, нередко не могли обнаружить закономерной связи. Так, при низком уровне кортикостероидов (до 7 мкг%) ни у одного из 13 больных количество эозинофилов в периферической крови не превышало 300 в 1 мм<sup>3</sup> крови, а при достаточно высокой концентрации (19—30 мкг% и больше) у 3 больных из 27 было обнаружено более 300 эозинофилов в 1 мм<sup>3</sup> крови.

С целью изучения реактивности организма мы произвели глюкокортикоидную пробу (см. стр. 110) у 12 больных бронхиальной астмой и у 35 медикаментозной аллергией. Среди последних у 21 были выраженные аллергические реакции, у 14 — только сенсibilизация. Во всех случаях бронхиальной астмы глюкокортикоидная проба была положительной. У всех больных с выраженной медикаментозной аллергией были констатированы эозинофильные кривые патологического типа; в случаях сенсibilизации без выраженных аллергических проявлений у 9 из 14 лиц констатированы эозинофильные кривые нормального типа. У 5 остальных больных извращенная реакция, возможно, имела связь с основной болезнью (ревматизмом, неврозом), изменившей реактивность организма.

Таким образом, глюкокортикоидная проба помогает оценить реактивность организма, которая в свою очередь может быть связана с функцией вегетативной нервной системы и сенсibilизацией организма. Данная проба помогает определить степень изменения реактивности: при значительных изменениях получается парадоксальная кривая, при менее выраженных — гипореактивная.

## РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Как указывает А. Д. Адо, имеются следующие стадии острых реакций: иммунологическая, патохимическая и патофизиологическая. Указанные стадии вполне подходят и к медикаментозной аллергии, но так как медикамент в большинстве случаев является только гаптеном, имеется еще одна стадия — преимунологическая, во время которой гаптен



ТАБЛИЦА 9  
СТАДИИ ОСТРЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Стадии	Их особенности
Первая — преимунологическая	Неполный антиген (гаптен) путем соединения с белками организма превращается в полный антиген. Существует только при действии гаптена
Вторая — иммунологическая	Аллерген присоединяется к тканям и сенсibiliзирует организм
Третья — патохимическая	В результате реакции антиген—антитело из тканей освобождается ряд биологически активных веществ
Четвертая — патофизиологическая	Поражение аллергическим процессом сенсibiliзированных тканей

превращается в полный антиген. Вслед за ней начинается иммунологическая стадия — присоединение к тканям аллергена и сенсibilизация организма. Патохимическая стадия развивается в результате реакции антиген—антитело, когда из тканей освобождается ряд биологически активных веществ. Надо иметь в виду, что наличие реагинов достоверно доказано лишь для немногих лекарственных веществ. В последней стадии — патофизиологической — наступает повреждение сенсibilизированной ткани (табл. 9).

Преимунологическая стадия, можно полагать, развивается довольно часто у лиц, применяющих лекарства. Однако чтобы появилась иммунологическая стадия, требуются какие-то дополнительные факторы, о которых мы еще очень мало знаем.

В развитии аллергических проявлений большое значение имеют биологически активные вещества, основным источником которых являются тучные клетки. Hlaváček указывает, что накопление эозинофилов в очагах аллергических реакций имеет связь с тучными клетками, в гранулах которых содержатся гистамин, гепарин, а у некоторых животных и серотонин. В связи с разрушением гранул освобождаются биологически активные вещества, которые вызывают гиперемию, гиперэозинофилию и отек. Таким образом, развивается патофизиологическая фаза аллергического процесса. Согласно современным представлениям, в аллергических реакциях замедленного типа гистамин не принимает участия, так как экспериментально установлено, что антигистаминные препараты при аллергических реакциях замедленного типа малоэффективны (А. Д. Адо, 1961; E. Rajka 1959, и др.).

Течение аллергических проявлений в основном бывает острое, особенно при реакциях немедленного типа. Реакции за-



медленного типа проявляются с некоторым опозданием, однако они тоже часто развиваются довольно быстро. Клинические явления прогрессируют в течение нескольких часов и затихают на следующий день или через несколько дней. Иногда мы наблюдали волнообразное течение болезни.

Приведем примеры.

1. Больная М., 29 лет, медицинская сестра. В 1963 г. после контакта с пенициллином развился легкий анафилактический шок, на коже появилась крапивница. Реакция держалась около часа. Затем через несколько часов снова возникла волна менее интенсивных аллергических явлений.

2. Больная Б., 44 лет, в 1956 г. после резекции струмы получила пенициллин и норсульфазол. Во время лечения этими препаратами на коже появилась аллергическая сыпь. Для выяснения причины аллергических признаков была сделана внутрикожная проба с пенициллином. Реакция была слабоположительная, покраснение кожи держалось в течение часа, а потом исчезло. На следующий день реакция опять повторилась и покраснение кожи наблюдалось несколько часов.

Волнообразное течение подобных реакций может быть обусловлено разными причинами. Как известно, при попадании большого количества антигена или при повторном контакте с ним встречается явление, называемое «антителовым истощением». Ввиду недостатка антител аллергическая реакция может рано угаснуть или совсем не проявиться. Однако Rajka не рекомендует употреблять антиген в избыточном количестве для лечения аллергических проявлений, так как они могут повторно развиться при возобновлении образования антител. Как показали эксперименты Б. И. Падегимаса (1968), при отсутствии антител в крови можно с помощью антигена вызвать повторный аллергический шок. Пока достаточно гистамина или других биологически активных веществ, реакции могут развиваться как неспецифические без участия антител. Только при отсутствии гистамина антиген не в состоянии вызвать аллергическую реакцию. Поэтому мы считаем, что можно говорить не только об «антителовом истощении», но и о временном истощении аллергической реактивности. Под этим термином подразумевается временный недостаток как антител, так и гистамина, серотина и других биологически активных веществ. У описанной нами больной М. быстрое прекращение анафилактической реакции и ее повторение через несколько часов можно объяснить временным недостатком как антител, так и других биологически активных веществ, обуславливающих клинические признаки болезни. Однако в некоторых случаях повторение аллергических кожных реакций при местном применении минимальных доз аллергена можно объяснить появлением реакции немедленного и замедленного типа. Один и тот же медикамент может сначала вызвать аллергическую реакцию кожи немедленного, а через несколько часов — замедленного типа.



Медикаментозная аллергия в основном проявляется острыми реакциями. Только в отдельных случаях болезнь держится более продолжительное время. Повышенная чувствительность — хроническое явление, клинические симптомы которого наблюдаются только в связи с контактом с аллергеном. Поэтому болезнь проявляется кратковременными атаками, а длительное или даже хроническое течение приобретает в следующих случаях:

1) при профессиональной медикаментозной аллергии, когда в течение длительного времени существует контакт организма с антигеном;

2) в случае тяжелой поливалентной аллергии, когда аллергическую реакцию могут вызвать многочисленные лекарственные средства и многочисленные антигены немедикаментозной природы (в этих случаях организм часто сталкивается с антигенами);

3) при позднем выявлении аллергена как основной причины заболевания;

4) при возникновении необратимых изменений.

Приведем пример.

Нам в 1961 г. пришлось участвовать в консилиуме по поводу болезни девушки 15 лет. Больная в связи с повышением температуры получала сульфаниламидные препараты. Вскоре появилась кожная сыпь, которую врач принял за симптом инфекционного заболевания и направил больную в инфекционную больницу. Там в период исследования продолжали лечение антибактериальными средствами, в том числе и сульфаниламидными препаратами. К 10-му дню лечения почти вся кожа уже была поражена язвенно-некротическим процессом. Местами появилось рубцевание на местах кожной сыпи. Так как правильный диагноз был поставлен только во время консилиума, т. е. с опозданием, больная умерла, несмотря на прекращение дачи сульфаниламидных препаратов и назначение десенсибилизирующих средств. Такой исход был связан с непрерывной массивной терапией и тяжелыми поражениями типа эксфолиативного дерматита.

Быстрота развития аллергических реакций зависит от их типа, степени сенсibilизации и других причин.

В случаях тяжелой поливалентной аллергии, когда имеется часто повторяющийся контакт с аллергенами, попадающими в организм в минимальных дозах, почти непрерывно повторяются разные аллергические проявления. Такое состояние организма можно было бы назвать *status allergicus*.

Приведем пример.

Больная А., 35 лет, работала в больнице. В 1964 г. начали появляться аллергические реакции от пенициллина, позже — от стрептомицина и некоторых других лекарств. Моновалентная аллергия постепенно перешла к бивалентную, тривалентную и поливалентную. Лечилась антигистаминными препаратами и глюкокортикоидами, но в 1966 г. и димедрол, и преднизолон вызывали аллергические реакции. В 1967 г. больная уже не переносила практически никаких лекарств. Они вызывали то бронхиальную астму, то отек Квинке, то крапивницу. Больная не могла работать в больнице и поэтому поехала в курортное место, где несколько месяцев работала в сана-



терин. Там больная редко сталкивалась с медикаментами. Наступило временное улучшение, однако через 2 месяца аллергические реакции снова стали появляться. Больная боялась выйти из дома, так как под воздействием запаха цветов развивались аллергические реакции.

Сенсибилизация организма в зависимости от окружающей среды то усиливается, то ослабевает. Наличие контакта с антигеном увеличивает сенсибилизацию, отсутствие его создает условия для развития десенсибилизации.

Обычно сенсибилизация нарастает под влиянием введения медикамента — аллергена. Сначала больной не предъявляет жалоб, врач не обнаруживает никаких отклонений от нормы. Потом больной начинает замечать, что после приема лекарств появляется зуд кожи или небольшая слабость. Эти симптомы при повторном применении лекарства постепенно усиливаются, затем к ним присоединяются некоторые объективные признаки, такие, как повышенная температура, кожная сыпь, нарушение функции ряда органов и др. В зависимости от локализации аллергических проявлений у одного больного появляются одни симптомы, у другого совершенно другие. Нередко морфологические сдвиги возникают вслед за субъективными признаками. У разных больных сенсибилизация развивается неодинаково. У некоторых из них она нарастает очень быстро, через 1—2 дня. Мы наблюдали больных, у которых через день после первых незначительных субъективных признаков аллергии повторное введение лекарства вызывало бурные аллергические реакции.

Так, у больной К. (см. стр. 171) с феноменом Артюса медикаментозной природы каждая последующая инъекция гепарина, вводимого через 6 часов, вызывала усиливающуюся аллергическую реакцию (см. рис. 22), интенсивность которой быстро нарастала. Однако такой быстрый тип роста сенсибилизации встречается не так часто.

Наблюдается и медленный рост сенсибилизации. Это явление мы наблюдали у 22 больных ревматизмом, чувствительных к пенициллину, которые под контролем врача некоторое время продолжали лечение бициллином. Ни у одного тяжелых осложнений не констатировано. Однако 17 больных должны были прекратить лечение через 1—4 месяца. Только 2 больным продолжили лечение в течение 1—2 лет.

Продолжая лечение больных с первыми признаками аллергии, серьезных осложнений можно избежать только при внимательном наблюдении за ними, так как у некоторых больных сенсибилизация усиливается не изо дня в день, а в течение нескольких часов. Неосторожность может привести к очень опасным осложнениям, которые в основном наступают в тех случаях, когда врач не знает о наступившей сенсибилизации. Крайне необходимое лечение препаратом, вызывающим аллергию, продолжается только тогда, когда об-



наруживается минимальная сенсibilизация и медленное ее прогрессирование.

Кроме быстро или медленно развивающихся форм сенсibilизации, имеются умеренно прогрессирующие формы, которые встречаются достаточно часто. В этих случаях аллергические проявления постепенно нарастают, и только через несколько дней развивается их сильное проявление. Один и тот же медикамент, в зависимости от реактивности организма, может обуславливать как быстрое, так и медленное прогрессирование сенсibilизации.

Прогрессирование сенсibilизации связано с увеличением числа органов и тканей, принимающих участие в аллергическом процессе. Обычно вначале развивается ограниченный аллергический процесс, который в случаях прогрессирования доходит до генерализации.

Необходимо учесть не только рост сенсibilизации к какому-то аллергену, но и сопутствующее явление — увеличение склонности к развитию поливалентной аллергии. Вначале обычно возникает сенсibilизация к одному медикаменту, а в случаях постепенного его прогрессирования развивается повышенная чувствительность к новым антигенам. При дальнейшем росте сенсibilизации даже неспецифические раздражители могут вызвать парааллергические реакции. У большинства изучавшихся нами 24 больных ревматизмом, получавших противорецидивное лечение, вначале наблюдалась повышенная чувствительность только к бициллину, через некоторое время у 2 больных уже была отмечена повышенная чувствительность к двум медикаментам, а в конце года — к 13 аллергенам — бициллину, стрептомицину, витаминам С, В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, реопирину, новокаину, димедролу, а также и к некоторым пищевым продуктам. На фоне сенсibilизации к одному медикаменту развивается сенсibilизация к другим аллергенам, в том числе и немедикаментозной природы. Больная А. вначале заметила повышенную чувствительность к пенициллину, потом — к стрептомицину, а через некоторое время — к молоку. Позднее даже зубная паста вызывала аллергические реакции. Больная В. сначала сенсibilизировалась к витамину В<sub>1</sub>, позже к гепарину, валидолу, кордиамину и разным пищевым продуктам (яйцам, грибам и др.).

Часто повторяющийся контакт с аллергенами способствует росту сенсibilизации. Нередко, особенно при более редких контактах, сенсibilизация держится на одном уровне, долгое время проявляется аллергическая реакция в том же самом шоковом органе. В последнем случае важную роль играет нервная система. Если в течение долгого времени проявления аллергических реакций ограничиваются одним органом, в центральной нервной системе возникает доминирующий центр, благоприятствующий патологическим реакциям в шо-



ковом органе и подавляющий аллергическую реактивность других органов.

Однако если какие-нибудь чрезвычайные факторы обуславливают возникновение нового доминирующего центра, то последний тормозит деятельность первого. Так, одна исследованная нами больная перестала болеть бронхиальной астмой, когда развился хронический аллергический колит. Даже возникшая новая временная доминанта может устранить опасность астматических приступов. Так, у больного В. приступы медикаментозной астмы прекратились в связи с холецистэктомией, произведенной по поводу калькулезного холецистита. У другого больного приступы поливалентной бронхиальной астмы прекратились после операции на кишечнике (был саесит мобиле). Какая-нибудь иммунологическая связь между указанными болезнями и бронхиальной астмой отсутствовала. Не было основания признать наличие рефлекторной астмы, так как какой-либо связи между ней и патологическими изменениями органов пищеварения установлено не было. Приступы бронхиальной астмы первой больной начались в связи с простудой и острым бронхитом, а позже повторялись и от приема некоторых медикаментов. В этих случаях улучшение было связано с такими же механизмами, как и иногда наблюдаемое улучшение состояния больного после напрасно сделанной операции. Хирургическое вмешательство действует как раздражительная терапия, создающая новую, хотя и временную доминанту. Новый доминирующий центр «одерживает победу» над старым.

Характерной чертой аллергического процесса является летучесть аллергических проявлений. Они быстро развиваются, быстро и угасают, после того, как прекращается связь организма с аллергеном. Как правило, контакт с аллергеном постепенно усиливает сенсibilизацию, а отсутствие его приводит к быстрому улучшению состояния больного. После затихания активного процесса организм возвращается к состоянию неактивной сенсibilизации, которая существовала до острых проявлений.

## СОСТОЯНИЕ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

Мы еще не располагаем данными о биохимических и морфологических сдвигах, существующих у сенсibilизированных больных. Широко применяемые лабораторные тесты обычно не показывают каких-либо изменений. В основном наблюдаются изменения реактивности организма, определить которые часто не представляется возможным.

Мы исследовали глюкокортикоидную пробу, которая, как было уже указано, в случаях выраженных аллергических ре-



акций обычно бывает положительной. При затихании аллергического процесса у большинства больных она бывает отрицательной. Только наличие сопутствующих патологических процессов извращает реакцию на кортизон. Независимо от данных лабораторных исследований, клинические наблюдения свидетельствуют о том, что с прекращением дачи лекарств сенсibilизация организма не задерживается на каком-нибудь этапе, а постоянно изменяется в зависимости от внешней и внутренней среды.

Больной X. с диэнцефальным синдромом в 1953 г. в связи с наличием повышенной температуры некоторое время получал пенициллин. Последние его инъекции вызывали некоторую слабость, однако никаких объективных признаков аллергии отмечено не было. Через год больной случайно заметил, что от запаха пенициллина немедленно появляется насморк, который проходит при устранении пенициллина. Кожная проба вызывала сильный отек и покраснение кожи. В 1961 г. установлена спонтанная гипосенсibilизация.

В этом случае при лечении пенициллином появилась только минимальная сенсibilизация, которая после прекращения лечения постепенно увеличилась до максимальной.

Из 774 обследованных нами больных 1,9% ничего не знали о наличии сенсibilизации. Несомненно, у некоторых из них сенсibilизация развилась после отмены лечения. Указанные факты требуют разъяснения, так как мы считаем, что рост сенсibilизации может произойти только при наличии контакта с аллергеном. Растворимые в воде медикаменты быстро выделяются из организма через почки. Однако липондорастворимые вещества в значительной мере подвергаются обратному всасыванию в почечных канальцах и выделяются из организма сравнительно медленно. Токсическое их действие устраняется процессами биотрансформации. Поэтому после прекращения дачи лекарственных веществ остатки медикамента некоторое время обнаруживаются в организме; особенно долго сохраняются медикаменты пролонгированного действия, например дюрантные препараты пенициллина в течение месяца и больше. Этого времени вполне достаточно для развития сенсibilизации.

Однако не все случаи поздней сенсibilизации можно объяснить только действием оставшихся в организме следов медикамента. Некоторые лекарственные средства выделяются из организма очень быстро, а сенсibilизация развивается очень медленно. В большинстве случаев медикамент является только гаптенем, и сенсibilизацию обуславливает его соединение с белками организма. Мы располагаем данными только о том, как долго сохраняются в крови лекарственные средства, и не имеем никакого понятия, сколько времени их соединения и дериваты, вызывающие сенсibilизацию, сохраняются в тканях. Антигены немедикаментозной природы сохраняются в организме неодинаково долго.



При внутривенном введении растворимого антигена животным концентрация в крови быстро падает в течение первого часа. Очевидно, он распространяется в экстраваскулярное пространство. Полностью антиген исчезает в течение 7 дней (Кнох, Endicott, 1950). Если же в вену человека ввести очищенный альбумин при отсутствии сывороточной болезни, его следы обнаруживаются в течение 140 дней. Гораздо быстрее он исчезает при сывороточной болезни (Kendall, 1952). Время пребывания в организме антигена во многом зависит от анти-тел. Когда они присутствуют у сенсibilизированных животных, антиген исчезает значительно быстрее.

Если медикамент после его введения обнаруживается в крови в течение сравнительно недолгого времени, то соединения его дериватов с белками могут оставаться в организме значительно дольше. Чем ближе полный антиген по химическому составу к натуральным соединениям организма, тем он менее чужд организму и тем медленнее устраняется из него. Таким образом, есть основание полагать, что соединения лекарственных веществ или их дериватов с белками организма могут сохраняться в тканях неделями или месяцами. Под их воздействием развивается сенсibilизация уже после прекращения дачи лекарств. Поэтому становится понятным, почему не так редко сенсibilизация к лекарственным препаратам развивается после лечения. В отдельных редких случаях росту сенсibilизации к пенициллину после прекращения его приема могут способствовать ничтожные количества антибиотика, получаемые с воздухом или пищей.

У лиц, применяющих лекарственные вещества, можно выделить два периода реактивности: 1) период нормальной реактивности и 2) период сенсibilизации. Второй период можно разделить на три фазы: 1) фаза нарастания сенсibilизации к медикаменту в течение лечения, 2) фаза нарастания сенсibilизации после прекращения лечения и 3) фаза гипосенсibilизации (рис. 10). Продолжительность первого периода и любой фазы второго периода индивидуальны. Период нормальной реактивности может длиться от нескольких дней до нескольких десятилетий. Фаза нарастания сенсibilизации в одних случаях продолжается в течение нескольких дней, в других — нескольких месяцев или даже лет.

Вторая фаза периода сенсibilизации бывает разной продолжительности. Ее определяют как индивидуальные особенности организма, так и длительность пребывания в организме полного антигена. Третья фаза, т. е. фаза спонтанной гипосенсibilизации, развивается редко и медленно. Обычно приходится иметь дело только с частичным понижением чувствительности, но в отдельных случаях возникает полная десенсibilизация. Спонтанная десенсibilизация в описанном нами случае (стр. 85) произошла в течение нескольких лет.

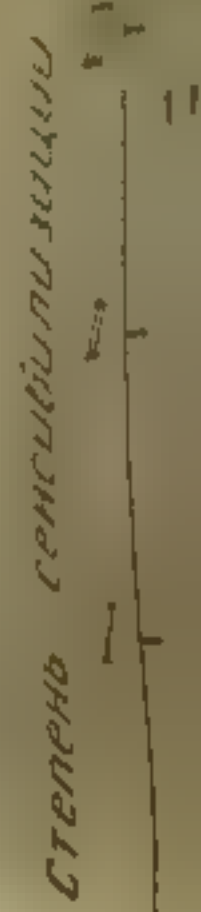


Рис. 10  
ши к м

задержива  
чувствитель  
активности  
так и де  
рис. 10).

ФЕН  
ЧУВ

Дави  
кожи, кото  
ческих и н  
мянутой сп  
специфичес  
ров, которая  
и реактивно  
скольк  
кожи не отр  
и вопрос сс  
тельности ко



Бывали случаи, когда нормальная чувствительность возвращалась через полгода.

Приведем пример.

Больной В., 36 лет. В 1963 г. во время лечения бициллином появились аллергические реакции кожи, и курс противорецидивного лечения ревматизма пришлось прекратить. Следующий курс противорецидивного лечения мы уже могли проводить без каких-либо осложнений — спонтанная гипосенсибилизация развивалась в течение полугода.

Во время спонтанной гипосенсибилизации случайный контакт с антигеном вновь активизирует сенсибилизацию. Немалое значение имеют неспецифические факторы. Некоторые из них



Рис. 10. Схематическое изображение интенсивности сенсибилизации к медикаментам в зависимости от периода.

задерживают процесс десенсибилизации или даже повышают чувствительность, другие же способствуют нормализации реактивности организма. Таким образом как сенсибилизация, так и десенсибилизация развиваются волнообразно (см. рис. 10).

### ФЕНОМЕН НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПОВЫШЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КОЖИ

Давно известно явление специфической сенсибилизации кожи, которое широко используется в диагностике аллергических и некоторых инфекционных заболеваний. Кроме упомянутой специфической чувствительности, существует и неспецифическая чувствительность кожи, особенно ее капилляров, которая в зависимости от состояния нервной системы и реактивности организма может значительно изменяться. Поскольку считалось, что неспецифическая чувствительность кожи не отражается на аллергических реакциях, не возникал и вопрос об изучении изменений неспецифической чувствительности кожи и их влияния на кожные пробы.



Интенсивность кожных реакций зависит как от рефлекторных, так и от гуморальных механизмов. Первые являются неспецифической нервно-сосудистой реакцией, вторые долгое время относились к специфической реакции на специфический раздражитель (реакция антиген—антитело). Таким образом, кожные реакции могут изменяться под воздействием разных факторов.

Реакция кожных проб частично зависит от некоторых физиологических состояний, например от менструального цикла. Так, известно, что в предменструальном периоде наблюдается физиологическое набухание кожи, способствующее более быстрой резорбции антигена.

Некоторое влияние оказывает характер питания. В связи с этим кожные реакции бывают более резко выраженными зимой и весной, когда в коже наблюдается более выраженный ацидоз, и менее выраженными — летом и осенью, когда в коже преобладает алкалоз. При недостаточности витамина С организм быстрее сенсibilизируется, в то время как достаточное снабжение организма витамином С снижает возможность возникновения выраженной сенсibilизации, а тем самым и интенсивных реакций при кожных пробах.

Некоторое влияние на интенсивность реакций кожи могут оказывать воспалительные и экзематозные поражения кожи, функциональное состояние эндокринной, вегетативной и сердечно-сосудистой систем. Результаты кожных реакций частично зависят от возраста больного, пигментации и толщины кожи, функции сальных желез. Температурные колебания и некоторые другие климатические факторы также имеют определенное значение.

В настоящее время, когда выяснен механизм аллергических реакций, уже не может быть сомнений, что и изменения неспецифической чувствительности отражаются на гуморальных механизмах, в том числе и на выделении гистамина, вызывающего гиперемию и отек кожи при аллергических заболеваниях.

Соединение антигена с фиксированными на тучных клетках антителами дает начало цепи реакций, ведущих к дегрануляции тучных клеток и освобождению биогенных аминов, среди которых значительная роль отводится гистамину (Rocha, Silva, 1955). Однако дегрануляция тучных клеток является неспецифической ответной реакцией на множество физических и химических стимулов. К либераторам гистамина (Selye, 1965) относятся: анафилатоксин, бактериальные токсины, вещество 48/80, дециламин, декстран, хелаты металлов, эмульгаторы, ферменты (лецитиназа А, химотрипсин), октиламин, овальбумин и овомукоид, пептон, полимиксин, поливинилпирролидон, протамин, стильбамидин, вода (благодаря ее осмотическому давлению).



Быстрота освобождения гистамина зависит от температуры инкубационной среды, рН кожи, некоторых ферментов и их ингибиторов, степени гипоксии ткани и т. д. Гипоксия ткани вызывает торможение дегрануляции клеток. Имеется много неспецифических факторов, изменяющих ход аллергического процесса. Поэтому становится совершенно понятным, почему изменение неспецифической чувствительности капилляров кожи отражается на ее аллергической реактивности.

К неспецифическим раздражителям кожи, способным вызвать ее реакцию при внутрикожном введении, в первую очередь относятся химические вещества, некоторые медикаменты и их консерванты. Чаще всего неспецифическая реакция кожи развивается при внутрикожном введении сильно раздражающих медикаментов. Мы сделали внутрикожную пробу с морфоциклином 25 больным, у всех больных она была умеренно и резко положительной. Даже 0,01 мл раствора сильно раздражающих препаратов может вызвать ложноположительную реакцию. Как показали пробные дозы, у всех указанных больных сенсibilизация отсутствовала. В случаях аллергической сенсibilизации раздражающее действие неспецифического фактора также проявляется, поэтому аллерген как раздражитель состоит из двух компонентов: неспецифического и специфического. Даже слабо раздражающие растворы у чувствительных больных могут вызвать ложноположительную реакцию.

#### Приведем пример.

Больная Ж., 35 лет, поступила в больницу 11/X 1969 г. по поводу субфебрильной температуры. В детстве болела ревматизмом. Пять лет назад ввиду тиреотоксикоза ей была сделана струмэктомия; последние годы лечилась от туберкулеза легких. Очень чувствительная нервная система; считалась от туберкулеза легких. Очень чувствительная нервная система; сухожильные рефлексы значительно повышены, в связи с нервными переживаниями краснеет шея и грудь. Больная эмоциональная, лабильная. Клинический диагноз: очаговая форма туберкулеза легких, неактивная форма ревматизма, вторичный невроз.

Так как больная жаловалась на непереносимость к пенициллину, были произведены кожные пробы. Скарификационная кожная проба с этим антибиотиком вызвала резкую реакцию, однако аналогичная реакция получилась и на контрольном месте. Внутрикожная проба с физиологическим раствором выявила реакцию, которую можно было обозначить ++, а с пенициллином ++++.

У больной в связи с указанным состоянием нервной системы была повышена неспецифическая чувствительность кожи. Скарификационная кожная проба была отрицательной, так как реакция развивалась в тех же размерах, как в контроле. Гиперемию кожи вызвал не пенициллин и не физиологический раствор, а ее скарификация. Внутрикожная проба с пенициллином была положительная, так как волдырь с зоной гиперемии был значительно сильнее выражен, чем в контроле. Однако лечение пенициллином не вызвало никаких осложнений. Из этого следует, что специфическая сенсibilизация отсутствовала.

Приведенный пример показывает, что даже такой сравнительно слабый раздражитель, как пенициллин, при значитель-



но повышенной чувствительности нервной системы может вызвать неспецифическую реакцию.

Следует сказать, что любой аллерген располагает двумя указанными компонентами, только у некоторых аллергенов неспецифический фактор почти равняется нулю и вызываемая им реакция кожи не превышает реакции физиологического раствора.

Интенсивность внутрикожных реакций зависит от концентрации аллергена и многих других факторов. Однако при одинаковом действии этих факторов интенсивность кожных реакций ( $r$ ) зависит от трех факторов: неспецифической чувствительности кожи ( $c$ ), неспецифического раздражающего действия медикамента или аллергена ( $n$ ) и специфической аллергической реакции ( $a$ ). Эту совокупность можно изобразить формулой:

$$r = c + n + a$$

Так как внутрикожная проба состоит из специфического и неспецифического компонентов, то об интенсивности аллергического процесса можно судить по уравнению:

$$a = r - c - n$$

Таким образом, только тогда мы можем правильно оценить внутрикожную пробу, когда знаем, какую реакцию кожи вызвал неспецифический компонент аллергена. Наши исследования показывают, что пенициллин является слабым неспецифическим раздражителем, стрептомицин действует несколько сильнее, а большинство антибиотиков широкого спектра действия — очень сильными. Однако наши знания еще недостаточны для правильной оценки внутрикожных аллергических проб.

До сих пор было принято считать внутрикожную реакцию положительной, если интенсивность ее превышает реакцию контрольной пробы. Однако неспецифическое действие абсолютного большинства аллергенов нетождественно воздействию физиологического раствора или дистиллированной воды и поэтому такая трактовка внутрикожных проб является совершенно неверной.

Интенсивность внутрикожных реакций в значительной степени искажает неспецифическая сенсibilизация кожи, которая бывает неодинаковой интенсивности. Мы еще не располагаем необходимыми тестами для определения степени интенсивности неспецифической сенсibilизации, и не можем достоверно определить, насколько неспецифическая сенсibilизация извращает результаты аллергических проб. Некоторые сведения по этому вопросу дают: 1) дермографизм, 2) реакция кожи на внутрикожное введение физиологическо-



го раствора, 3) реакция кожи на внутрикожное введение дистиллированной воды, 4) реакции кожи на введение медикаментов и 5) гистаминовая проба. При неспецифической реакции кожи эритема бывает более резко выражена, чем отек (см. рис. 12).

Дермографизм в некоторой степени отражает реактивность кожи и ее капилляров, а также чувствительность нервной системы. Возвышенный дермографизм с образованием отека связан, по-видимому, с выделением поврежденными клетками эпидермиса гистамина или какого-то другого аналогично действующего вещества. Это свидетельствует о том, что в данных случаях неспецифические раздражители способны вызвать гиперемию и отек кожи и извращать диагностические кожные пробы. Однако только с помощью дермографизма невозможно правильно оценить степень нарушения неспецифической реактивности кожи.

Нарушенную реактивность кожи в отношении внутрикожных раздражителей показывает внутрикожное введение физиологического раствора. Нефизиологическая, усиленная реакция кожи на физиологический раствор свидетельствует о том, что имеется неспецифическая сенсibilизация кожи. При нормальной реактивности диаметр кожной реакции не превышает 1 см, при повышенной сенсibilизации он достигает 3—5 см и больше.

Дистиллированная вода при повышенной неспецифической реактивности кожи вызывает несколько более сильную реакцию, чем физиологический раствор, так как она относится к нефизиологическим раздражителям. Еще более выраженную неспецифическую реакцию кожи вызывают медикаменты, особенно те, которые обладают резко выраженным раздражающим действием.

Мы обследовали две группы больных. В первой группе, состоявшей из 25 больных, произвели внутрикожную пробу с физиологическим раствором (0,02 мл), 50 больным второй группы — со стрептомицином [0,02 мл (400—500 ЕД)].

У всех больных какой-либо аллергической сенсibilизации организма не наблюдалось.

При нормальной реактивности диаметр кожной реакции от физиологического раствора не превышал 1 см, при повышенной аллергической сенсibilизации достигал 3—5 см и больше (табл. 10). Во второй группе кожная реакция диаметром в 1,5—3 см отмечена у 18 больных, в 3—5 см — у одного, выше 5 см — у 4 больных. Средний диаметр реакции кожи со стрептомицином составлял 2,9 см. В контроле средний диаметр достигал только 1,5 см. Полученная разница показывает, насколько неспецифическое раздражающее действие стрептомицина превышает действие физиологического раствора. Такой высокий процент ложноположительных реакций объясняется тем, что почти у половины больных имелась повышенная неспецифическая чувствительность кожи.

О неспецифической повышенной чувствительности кожи свидетельствует как диаметр реакции, так и ее продолжи-



ТАБЛИЦА 10

ВНУТРИКОЖНАЯ ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ  
НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ РАСТВОР (0,02 мл)

Число больных	Средний диа- метр кожной реакции (в см)	Кожная реакция
9		Отрицательная (—) — до 1 см
1	1,2	Сомнительная (+) — 1—1,4 см
3	2	Слабо положительная (++) — 1,5—2 см
2	2,5	Положительная (+++) — 2,1—2,9 см
10	4,4	Резко положительная (++++) — 3 см и больше
Всего 25	3,5	

тельность, которая зависит от степени повышенной чувстви-  
тельности и продолжается 15—40 минут и больше.

Таким образом, при повышенной неспецифической чувст-  
вительности кожи, а также в том случае, когда речь идет  
о веществах, обладающих сильным неспецифическим раздра-  
жающим действием, в диагностике аллергических заболеваний  
не следует применять внутрикожные пробы. В этих случаях  
в первую очередь можно рекомендовать те кожные пробы,  
при которых почти отсутствует неспецифическая реакция ко-  
жи (скарификационную, капельную).

Наши тесты, применяемые для определения степени неспе-  
цифической сенсibilизации кожи, являются недостаточно  
точными и пока нет возможности, опираясь на указанную на-  
ми формулу, установить, в какой мере внутрикожные пробы  
отражают настоящую аллергизацию организма. Для диа-  
гностики аллергических заболеваний можно рекомендовать  
в основном только те кожные тесты, при которых можно из-  
бежать неспецифической реакции кожи. Как правило, поло-  
жительная капельная кожная проба бывает лишь аллерги-  
ческой природы. Отрицательная капельная проба показывает,  
что максимальная чувствительность отсутствует и нет опасно-  
сти проводить скарификационную или внутрикожную пробу.  
Однако положительная капельная проба получается редко,  
только при максимальной сенсibilизации, когда угрожает  
анафилактический шок.

При скарификационных кожных пробах неспецифический  
компонент антигена почти не влияет на интенсивность кожных  
реакций, и положительная кожная проба, как правило, сви-  
детельствует о наличии сенсibilизации. К положительным  
скарификационным пробам относятся только те реакции, ког-  
да диаметр гиперемии превышает диаметр контрольной  
пробы. Однако диаметр последней при повышенной неспе-



нечувствительности кожи нередко зависит также от площади скарификации, так как в этих случаях скарификация способна вызвать значительную гиперемию кожи. Поэтому в таких случаях важно, чтобы скарификационная площадь контрольной пробы равнялась кожной пробе, произведенной с антигеном.

Ложноположительные реакции кожи развиваются в течение первых минут и продолжаются от нескольких минут до часа и больше. Таким образом, они имитируют аллергические реакции кожи немедленного типа. Однако предварительные данные наших исследований свидетельствуют о том, что повышенная неспецифическая чувствительность кожи может отражаться и на реакции кожи замедленного типа. Нарушенная неспецифическая реактивность кожи является, по-видимому, причиной того, что нет корреляции между интенсивностью кожных проб и активностью туберкулезного процесса.

Если всегда придерживаться мнения, что каждая отрицательная кожная реакция свидетельствует об отсутствии микобактерий туберкулеза, а положительная — о наличии активной формы туберкулеза, то часто допускались бы грубые диагностические ошибки.

Так, Л. Т. Малая указывает, что у 81 больного ревматизмом она ни разу не обнаружила отрицательной реакции Манту, хотя и в случаях очень выраженной реакции у части больных туберкулезной инфекции не констатировано. Ю. К. Данис исследовал 95 страдающих ревматизмом, определяя реакцию Манту с туберкулином в концентрации 1:10 000. Положительной эта реакция была у 87,4% больных. Как показало тщательное исследование и дальнейшее наблюдение, ни у одного больного активная форма туберкулеза не была выявлена.

Согласно литературным данным и проводившимся нами исследованиям, можно заключить, что при ревматизме положительная реакция Манту обнаруживается довольно часто. У 4 наблюдавшихся нами больных появилась очень бурная реакция с покраснением почти всей конечности и некрозом в центре пробы, хотя клинические исследования и продолжительное наблюдение не выявили каких-либо симптомов туберкулеза легких.

Не меньше диагностических ошибок допускается и при переоценке кожных реакций также при других заболеваниях. Так, при определении ревматизма нельзя основываться только на реакции кожи с термостабильной фракцией токсина гемолитического стрептококка.

Как указывает Westphal, в Гамбурге у 2% практически здоровых людей наблюдается положительная кожная проба с антигеном токсоплазмы. По данным Wildorf, у 14,7% жи-



телей Лейпцига эта реакция была положительной, хотя трудно согласиться с тем, что около 15% жителей этого города страдали токсоплазмозом.

Повышенная неспецифическая чувствительность развивается при функциональных расстройствах нервной системы, особенно при вегетативной дистонии. Диэнцефальный синдром, как правило, сопровождается повышенной чувствительностью кожи. Поливалентная очень интенсивная аллергия сопровождается повышенной чувствительностью кожи и к неспецифическим раздражителям. Очень часто реактивность кожи повышается при различных высыпаниях. При узловатой эритеме, даже в тех случаях, когда она не бывает связана с туберкулезной инфекцией, внутрикожные туберкулиновые пробы дают очень интенсивную реакцию.

## ДИАГНОСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОБЫ

Существует большое количество специфических и неспецифических тестов, предназначенных для диагностики аллергических заболеваний, в том числе и для медикаментозной аллергии. Только небольшая часть из них применяется в практике. Мнения разных авторов по вопросу практической ценности ряда диагностических тестов расходятся. Некоторые очень сложные диагностические пробы не могут быть применены в медицинских учреждениях, не имеющих крупных лабораторий. Мы останавливаемся в основном на тех пробах, которые мы изучали и которые были признаны пригодными для широкого применения. Остальные пробы описываются кратко, и приводятся литературные источники.

### КОЖНЫЕ ПРОБЫ

В диагностике лекарственной аллергии, как и других аллергических проявлений, самое широкое распространение приобрели кожные аллергические пробы: аппликационные, капельные, скарификационные и внутрикожные.

**Аппликационная проба.** Кожу на участке аппликации кожной пробы обрабатывают 70° спиртом или смесью спирта с эфиром. Аппликационные аллергические кожные пробы проводят путем аппликации на небольшой участок неповрежденной кожи (спины, живота, внутренней стороны предплечья) небольшого количества исследуемого медикамента. Для проведения пробы сложенный в четыре слоя маленький квадратик марли пропитывают испытываемым веществом, на-



кладывают на предварительно обезжиренную кожу и покрывают сверху целлофаном и с помощью полосок липкого пластыря закрепляют. Результаты пробы учитывают через 20 минут или 1—3 суток. Типичный дерматит на месте аппликации не трудно отличить от эритемы, вызванной липким пластырем. В сомнительных случаях пробу следует повторить на другом участке кожи. Положительная проба характеризуется появлением ограниченной зоны дерматита и свидетельствует о наличии антител к испытываемому медикаменту (рис. 11).



Рис. 11. Положительная аппликационная кожная аллергическая проба (по Г. Л. Александеру).

При очень высокой чувствительности к испытываемому медикаменту продолжительный контакт с ним может вызвать очень сильный дерматит или даже некроз, поэтому больного необходимо предупредить о том, что при появлении зуда в месте аппликации испытываемое вещество нужно немедленно удалить, а кожу промыть водой. Одновременно можно ставить несколько аппликационных кожных проб.

Эритема на месте контакта относится к слабоположительной реакции (+), эритема и отек — к умеренно положительной (++) , эритема и отек с небольшой везикуляцией — к резко положительной (+++) и эритема, отек, везикуляция с некрозом — к очень резко положительной реакции (++++).



Капельная проба. Она определяется при подозрении на максимальную сенсibilизацию к медикаменту и возможности анафилактического шока. На кожу наносят каплю раствора пенициллина (10 000—50 000 ЕД в 1 мл), стрептомицина или другого вещества. В случаях максимальной чувствительности через несколько секунд или минут на месте нанесения капли медикамента ощущается зуд, появляются отечность, гиперемия. В случае сильной реакции кожу необходимо немедленно отмыть и таким образом устранить опасность даль-

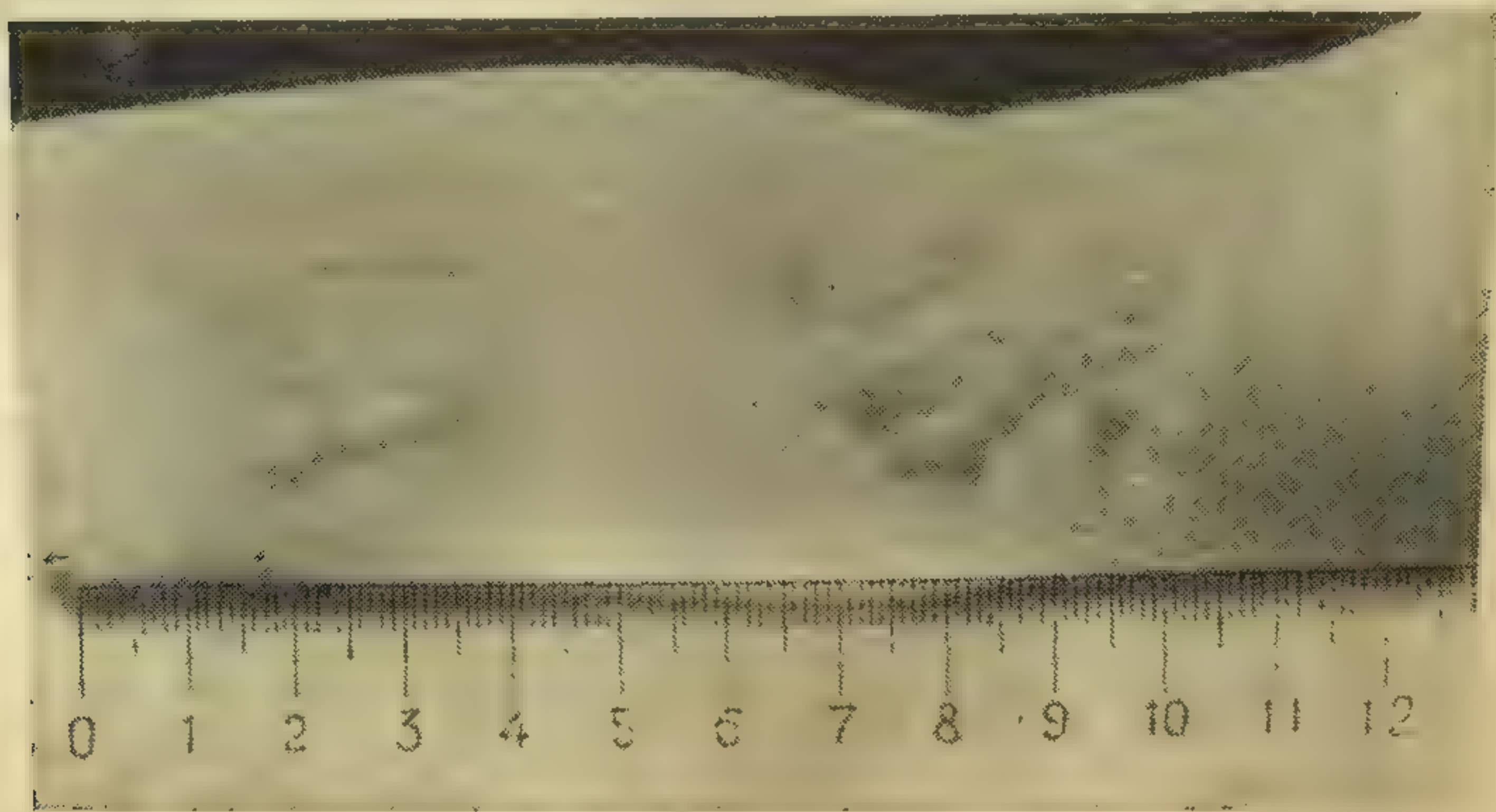


Рис. 12. Положительная внутрикожная аллергическая проба с пенициллином.

нейших осложнений вплоть до анафилактического шока. В случаях явно положительной капельной пробы нельзя проводить другие кожные пробы. Отрицательная капельная проба показывает, что максимальная чувствительность отсутствует и нет опасности проводить скарификационную, а при необходимости и внутрикожную пробу.

Скарификационная проба. Ее производят в случае отрицательной капельной накожной пробы, а также, как первую пробу при отсутствии подозрения на значительную сенсibilизацию. Через каплю лекарства обычной концентрации (если имеется подозрение на более значительную чувствительность — концентрация меньше), нанесенную на здоровую дезинфицированную кожу иглой, не имевшей контакта с другими лекарствами, производят три неглубокие скарификации (необходимо избегать появления крови). Ранняя положительная реакция может возникнуть через 1—20 минут: на месте введения лекарства появляются покраснение кожи (пло-



щадью в 1—5 см<sup>2</sup> и больше) и зуд; иногда образуется уртикарный отек. Вокруг нее и в более отдаленных местах может появиться мелкая сыпь, а также кожный зуд. Скарификационная кожная проба оценивается по признакам, указанным в общеизвестной, несколько модифицированной нами табл. 11.

Внутрикожная проба. Ее производят через 30—60 минут после скарификационной, если последняя отрицательная или сомнительная. В дезинфицированную кожу волярной поверхности предплечья стерильным шприцем, который до этого не использовался для других процедур, вводят 0,01—0,02 мл физиологического раствора, в котором содержится либо 250—500 ЕД пенициллина, либо 600 ЕД бициллина, либо 500 мкг стрептомицина, либо соответствующее количество другого медикамента. Проба при реакциях немедленного типа (рис. 12) оценивается через 15—20 минут по признакам, указанным в общеизвестной и несколько дополненной и модифицированной нами табл. 12. Для суждения об индивидуальной реактивности кожи одновременно ставятся контрольные пробы с физиологическим раствором.

Кожные пробы могут вызвать общие реакции, которые обычно проявляются через полчаса. Поэтому обращается внимание на местные и общие явления (общая слабость, понижение артериального кровяного давления, повышение температуры тела, потоотделения). Общие реакции проявляются теми более или менее выраженными признаками, которые вызываются приемом соответствующих лекарств. Полной корреляции между местными изменениями и общими явлениями часто не бывает. Иногда сравнительно незначительные местные изменения могут сопровождаться сильными общими реакциями. Поэтому при оценке реакции надо учесть как местные изменения, так и общие признаки аллергии. В случаях сильно выраженной общей реакции независимо от величины местных изменений кожи проба считается очень резко положительной.

Внутрикожные пробы при аллергических реакциях замедленного типа оцениваются через 24—48 часов по следующим общеизвестным признакам: 1) гиперемия отсутствует или не превышает в диаметре 10 мм, инфильтрат отсутствует — реакция отрицательная (—); 2) гиперемия не более 10—14 мм в диаметре, инфильтрат отсутствует — сомнительная ( $\pm$ ); 3) гиперемия от 15 до 20 мм в диаметре, инфильтрат слабо выражен — слабоположительная (++) ; 4) гиперемия от 20 до 29 мм в диаметре, инфильтрат выражен, имеется болезненность при пальпации в области инфильтрата — положительная (+++); гиперемия 30 мм и более в диаметре, инфильтрат резко выражен, болезненный — резко положительная (++++) .



ТАБЛИЦА 11

## ОЦЕНКА СКАРИФИКАЦИОННЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОБ

Оценка реакции	Условное обозначение	Характеристика реакции	
		местная	общая
Отрицательная	—	Реакции кожи обычно не бывает или гиперемия такая же, как и в контроле	Отсутствует
Сомнительная	±	Незначительная гиперемия несколько более выраженная, чем в контроле	Отсутствует
Слабоположительная	+	Отек на участке скарификации отчетливо виден лишь при натягивании кожи	Отсутствует
Умеренно положительная	++	Волдырь с гиперемией заметен без натягивания кожи	Обычно отсутствует
Резко положительная	+++	Волдырь диаметром до 10 мм с резкой гиперемией ■ «псевдоподиями»	Слабо выражена
Очень резко положительная	++++	Реакция выражена сильнее, чем при резко положительной реакции	Нередко выражена

ТАБЛИЦА 12

## ОЦЕНКА ВНУТРИКОЖНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОБ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА

Оценка реакции	Условное обозначение	Характеристика реакции	
		местная	общая
Отрицательная	—	Реакции кожи обычно не бывает или гиперемия такая же, как и при контрольной пробе	Отсутствует
Сомнительная	±	Реакция незначительная, несколько более выраженная, чем в контроле	Отсутствует
Слабо положительная	+	Размер волдыря до 10 мм в диаметре	Отсутствует
Умеренно положительная	++	Волдырь достигает размера в 10—15 мм в диаметре с эритемой	Отсутствует или слабо выражена
Резко положительная	+++	Волдырь диаметром ■ 15—20 мм, эритема, «псевдоподии»	Иногда отсутствует, чаще выражена
Очень резко положительная	++++	Местные кожные изменения еще сильнее выражены, чем при резко выраженной реакции	Нередко резко выражена



Некоторые авторы (М. М. Желтаков и Б. А. Сомов, Ю. К. Купчинскас, А. Л. Либов, И. Л. Сагонян, Г. А. Александер, И. Лишка, Riva, Keller, Blum, Weck) высоко оценивают роль кожных проб, а другие (Н. П. Марченко; Feher и Gozony, Spreng, Berger, Eisen) отрицают их диагностическую ценность, так как и при положительных тестах клинические проявления лекарственной аллергии могут отсутствовать, а при отрицательных иногда наступают серьезные осложнения. В некоторых случаях сами по себе кожные пробы вызывают анафилактический шок. Они, как и все другие иммунологические реакции при различных заболеваниях, иногда могут быть ложноотрицательными и ложноположительными. Однако это не отрицает их диагностическую ценность.

Положительная капельная проба, произведенная по описанному нами методу, бывает только аллергического происхождения. Положительная внутрикожная проба при реакциях немедленного типа подтверждает наличие сенсибилизации лишь тогда, когда она сопровождается общими явлениями и другими аллергическими признаками. Во всех других случаях она относится к ложноположительным.

Отрицательные кожные пробы обычно указывают на отсутствие сенсибилизации. Однако следует отметить, что в некоторых случаях бывают ложноотрицательные кожные пробы. Отсутствие корреляции между результатами кожных проб и реакциями целостного организма зависит от нескольких причин. Во-первых, отрицательные кожные пробы при лекарственной аллергии могут наблюдаться в связи с недостаточной концентрацией аллергена в растворе, применяемом для кожных тестов. Интенсивность реакции зависит как от степени сенсибилизации организма, так и от дозы аллергена. Существует индивидуальная пороговая концентрация аллергена, не превысив которую нельзя получить положительной кожной пробы. Если при туберкулезе легких большое разведение туберкулина дает отрицательную реакцию, то переходят к более высоким концентрациям; однако при диагностике лекарственной аллергии почему-то не учитывают необходимости правильного подбора диагностических доз медикамента.

Во-вторых, чувствительность разных органов к аллергенам неодинакова. При бронхиальной астме, например, фиксация антител к определенному аллергену в одних случаях может происходить как в тканях дыхательных путей, так и в коже, а в других — только в тканях дыхательных путей, причем кожная аллергическая проба может быть отрицательной. Однако поражения кожи относятся к частым проявлениям лекарственной аллергии, поэтому кожные пробы используются в диагностике повышенной чувствительности к медикаментам. Пороговая концентрация аллергена не только индивидуальна



для каждого больного, но и различна для каждого органа. Поэтому при отрицательном результате кожной пробы не исключается возможность повышенной чувствительности внутренних органов. Ее можно выявить при увеличении концентрации раствора, применяемого для кожной пробы.

В-третьих, отсутствие положительных кожных реакций при повышенной чувствительности к веществам, применяемым внутрь, объясняют тем, что сенсibilизирующим действием, по-видимому, обладает не сам лекарственный препарат, а продукты его превращения в организме (У. Серафини). Как полагают Н. А. Гавриков с соавторами, получаемые иногда при пенициллиновой аллергии отрицательные результаты кожных проб обусловлены тем, что пенициллин обычно не обладает свойствами полного антигена, а действует как гаптен, т. е. приобретает алергизирующие свойства в результате его связывания с белками.

В-четвертых, снижение неспецифической чувствительности кожи, связанное с нарушением кровоснабжения, отеком, дегидратацией, влиянием ультрафиолетовой радиации, общей кахексией и преклонным возрастом, действием антигистаминных препаратов, адреналина, эфедрина. В-пятых, иногда встречаемое «антителовое истощение» или даже истощение алергической реактивности может быть причиной ложноотрицательных тестов (см. стр. 80).

Если аллергию вызывает не сам медикамент, а его дериваты, положительная реакция получается и с последними. Наш опыт показывает, что при аллергии к бициллину часто получаются положительные кожные алергические пробы с пенициллином. В случаях подозрения на наличие сенсibilизации при отрицательных кожных тестах применяется пробная доза медикамента.

**Ложноположительные кожные пробы.** Положительные кожные пробы при отсутствии клинических проявлений от пробной дозы могут быть признаком латентной аллергии (Ю. К. Купчинскас, 1966; de Weck, Blum, 1966, и др.), однако, как показали наши последние наблюдения, чаще всего они бывают ложноположительными, неалергической природы. Эритема и волдырь получаются от местного поражения кожи сильно раздражающими лекарствами или от мало раздражающих медикаментов при повышенной неспецифической чувствительности. Ложноположительную кожную пробу помогает отличить от положительной определение местной лейкоцитарной реакции. В первом случае местная эозинофилия отсутствует, во втором — бывает резко выражена. Приведем пример.

Больная М., 24 лет, 23/1 1969 г. поступила в больницу в связи со стафилококковым сепсисом. Заболела 2 месяца назад. Больную беспокоили озноб и высокая септическая температура. Жаловалась на повышенную чув-



ствительность к стрептомицину и запаху гвоздики, которые вызывали крапивницу. В крови был обнаружен золотистый стафилококк. Лечение пенициллином было неэффективным. Возникла необходимость назначить антибиотики широкого спектра действия. Внутрикожные аллергические пробы с геомицином, тетраолеаном и стафилококковым бактериофагом были очень резко положительными.

Местная лейкоцитарная реакция больной М.

1) При применении геомицина, в крови из пальца: л. 8800, э. 21%, с. 72%, лимф. 24%, мон. 4%, из места кожной пробы: л. 10 400, э. 4%, с. 89%, лимф. 10%, мон. 1%, из контрольного места: л. 7900, э. 15%, с. 68%, лимф. 24%, мон. 8%, 2) При применении тетраолеана в крови из пальца: л. 9200, э. 9%, с. 72%, лимф. 25%, мон. 3%, из места кожной пробы: л. 11 600, э. 1%, с. 93%, лимф. 5%, мон. 2%; из контрольного места: л. 8800, э. 3%, с. 71%, лимф. 24%, мон. 5%. 3) При применении стафилококковых бактериофагов в крови из пальца: л. 10 100, э. 9%, с. 72%, лимф. 26%, мон. 2%, из места кожной пробы: л. 10 800, э. 4%, с. 87%, лимф. 10%, мон. 3%; из контрольного места: л. 9100, э. 5%, с. 70%, лимф. 26%, мон. 4%. Так как местная эозинофилия отсутствовала, было проведено лечение указанными препаратами, и ни один из них побочных явлений не вызывал.

Этот весьма характерный пример наглядно показывает, что от некоторых медикаментов могут развиваться неспецифические реакции кожи. Они были вызваны повышенной неспецифической чувствительностью кожи. Обнаруженный местный лейкоцитоз и нейтрофилез, местная эозинопения и лимфопения свидетельствовали, что реакции кожи с этими медикаментами были ложноположительными.

Ложноположительные кожные реакции получаются: 1) от сильного неспецифического раздражающего действия медикамента или его растворителя, 2) от повышенной неспецифической чувствительности кожи (см. стр. 91, рис. 13, 14). Слишком большое количество вводимого аллергена усиливает его неспецифическое действие. Особое место занимают ложноположительные кожные пробы, развивающиеся в связи с иммунологическим сходством между некоторыми аллергенами. По существу эти пробы аллергической природы.

Кожные аллергические реакции от медикаментов обычно бывают немедленного типа. Иногда встречаемые поздние проявления, возникающие через 24—48 часов, относятся к реакциям замедленного типа. В таких случаях возникает вопрос о возможности дальнейшего применения данного медикамента. Как известно, в свое время широко применялся туберкулин, несмотря на то что кожные аллергические реакции с ним были положительными.

Приведем пример.

Больной Б., 25 лет, 28/I 1969 г. поступил в больницу в связи с обострением ревматизма, которым первый раз болел 14 лет назад. После первой атаки развился порок сердца, иногда болел ангиной. Больной в стационаре 5 дней подряд получал пенициллин. Когда температура нормализовалась, пенициллин заменили бициллином-3. От последнего в течение суток развилась значительная крапивница. Так как больному были показаны тонзилэктомия и дальнейшее лечение пенициллином, возникла необходимость уточнения, какой из компонентов бициллина-3 был причиной аллергизации.



Пробная доза с новокаином никаких побочных явлений не вызвала. Внут-  
рикожная проба с пенициллином вызвала умеренно положительную реакцию  
замедленного типа (+ +). Пробную дозу пенициллина больной перенес хо-  
рошо. Поэтому в дальнейшем лечение проводилось этими антибиотиками.  
Во время лечения никаких побочных явлений отмечено не было.

Приведенный пример показывает, что при положительных  
кожных тестах с реакцией замедленного типа можно приме-  
нять пробные дозы медикаментов и, если они побочных явле-  
ний не вызывают, можно начать лечение этим препаратом.

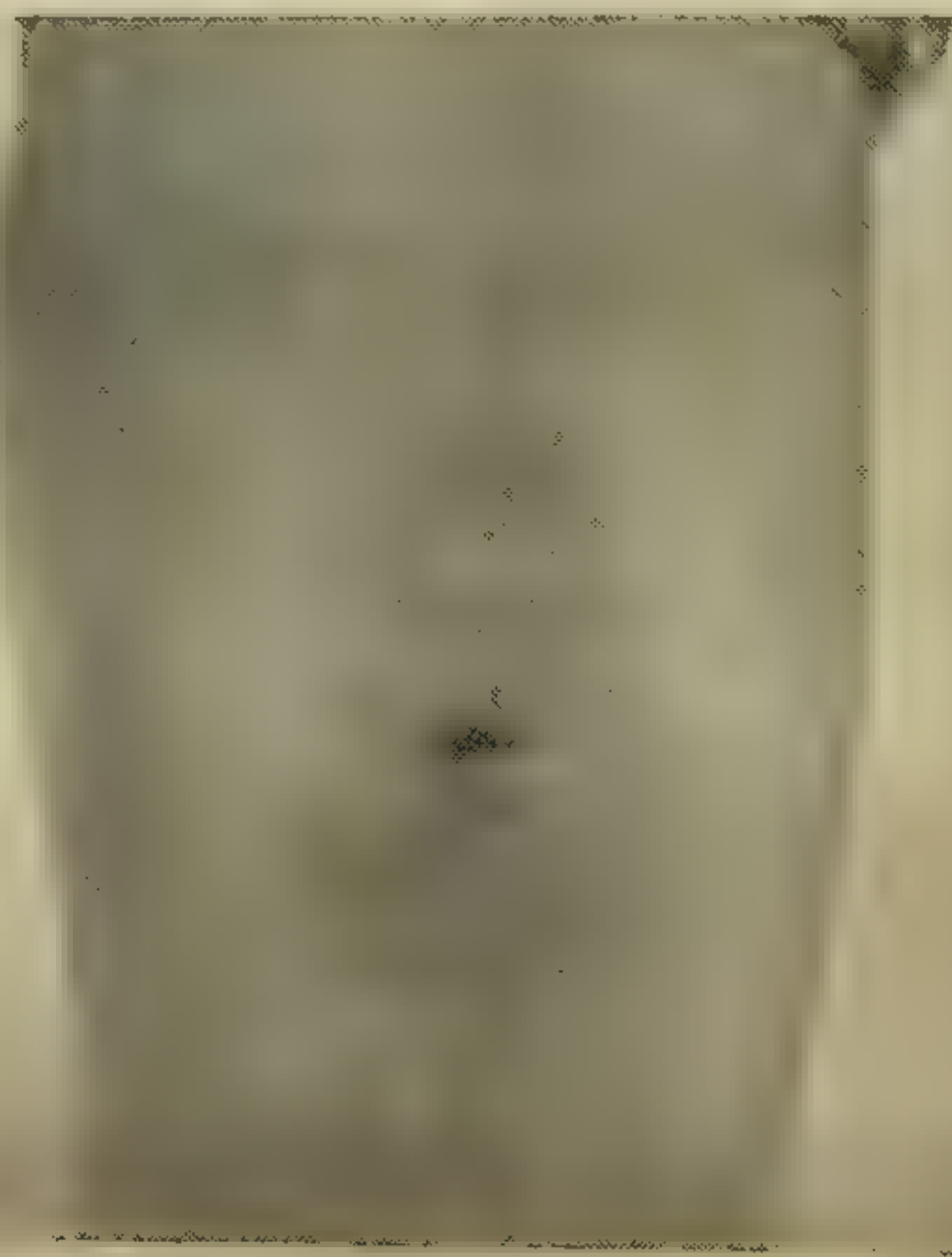


Рис. 13. Ложноположительная внутрикожная проба с  
тетрациклином у больного П. Местная эозинофилия от-  
сутствовала. Установлен местный лейкоцитоз и местная  
нейтрофилия.

При высокой сенсibilизации кожные пробы, особенно  
с пенициллином, иногда могут сами вызвать серьезные ослож-  
нения, даже анафилактический шок. Однако последний раз-  
вивается только в том случае, когда при очень высокой чув-  
ствительности применяют скарификационные или внутрикож-  
ные пробы. Мы в этих случаях пользуемся капельной  
пробой.

При обсуждении возможных осложнений может возник-  
нуть вопрос о целесообразности кожных проб лишь в случаях  
применения медикаментов, могущих вызвать анафилактиче-  
ский шок. Большинство медикаментов не вызывает анафиллак-  
тического шока, поэтому кожные пробы обычно не опасны.  
С медикаментами, вызывающими анафилактический шок, на-



до обращаться осторожно и кожные тесты применять только при крайней необходимости. При соблюдении требований указанной нами методики анафилактический шок обычно не возникает. Несмотря на это, всегда надо иметь под рукой все необходимые средства для борьбы с шоком, чтобы устранить возможную опасность такого осложнения. Что же касается описываемых очень редких случаев смертельной анафилактической реакции от кожных проб, то надо подчеркнуть, что анафилактический шок встречается несравненно чаще в тех случаях, когда при наличии лекарственной аллергии, о которой больной не знает, начинается лечение без предварительных кожных проб.

Таким образом, если мы не отказываемся от кожных проб при ряде заболеваний (туберкулез, токсоплазмоз, эхинококкоз, поллиноз и др.), нет основания отрицать их диагностическую ценность при лекарственной аллергии. Надо иметь в виду, что в медицине еще применяется очень много методов исследования, неприятных для больного. Среди них можно упомянуть цистоскопию, холецистографию, урографию, бронхографию и т. д. Некоторые из них дают осложнения аллергического характера. Медицина всегда старалась отказываться от неприятных методов исследования как только открывались более удобные для больного диагностические методы исследования. К сожалению, в случаях медикаментозной аллергии кожные пробы пока заменить нечем.

**Пробные дозы.** В медицине пробные дозы применяются довольно широко. Переливание крови, введение йодсодержащих контрастных веществ, как правило, не проводятся без предварительных пробных доз. Они необходимы при применении препаратов, к которым предполагается повышенная чувствительность. Обычно эти дозы можно смело применять, если исследуемое вещество не дает тяжелых осложнений. Нужна особая осторожность, когда ожидаются такие осложнения, как анафилактический шок, сывороточная болезнь, тромбоцитопения и т. д. Обычно тяжелые осложнения получают при высокой степени сенсибилизации. Если анамнестически устанавливается анафилактический шок или получают положительные кожные аллергические тесты, пробные дозы с соответствующими медикаментами не производятся. Отрицательные или слабоположительные кожные пробы указывают на невысокую сенсибилизацию, при которой пробные дозы можно применять. Однако они, в зависимости от предполагаемой чувствительности организма, должны быть более чем в 10—50 раз меньше терапевтических доз.

Самые низкие пробные дозы назначают при внутривенном введении. У сенсибилизированных больных реакция появляется через несколько минут или еще реже, если медикамент вводят парентерально, и несколько позже, если применяется



лекарство перорально. Реакции замедленного типа появляются значительно позже.

После применения пробных доз диагноз лекарственной аллергии ставится на основании клинических признаков: изменения самочувствия, кожной сыпи, повышения температуры, изменения картины крови, поноса, приступа бронхиальной астмы или других аллергических проявлений. Некоторые авторы рекомендуют специальные пробные дозы с исследованием форменных элементов крови.

Лейкопеническая проба. Эта проба применяется для определения повышенной чувствительности к медикаментам и пищевым продуктам. У больного 2 раза (с интервалом в один час) берут кровь из пальца, производят по 2—3 подсчета лейкоцитов. Разница в количестве лейкоцитов в первом и во втором случаях не должна превышать 300 клеток в  $1 \text{ мм}^3$  крови. Затем больному вводят испытуемый медикамент. Через 20—30 минут берут кровь повторно. Уменьшение количества лейкоцитов более чем на 1000 в  $1 \text{ мм}^3$  крови свидетельствует о наличии сенсibilизации.

Тромбоцитопенический индекс. Тромбоцитопенический индекс показывает разницу в количестве тромбоцитов до и после введения аллергена. У больного определяется количество тромбоцитов в крови до и после получения нормальной дозы исследуемого препарата (через 30 и 60—90 минут). При медикаментозной аллергии тромбоцитопенический индекс достигает 22% и более. При отсутствии реакции тромбоцитопенический индекс составляет около 5%.

Voelker, Voelker, Reich, Storck при поллинозах через  $1\frac{1}{2}$  часа после применения аллергена обнаружили уменьшение количества тромбоцитов на  $16,95 \pm 8,9\%$ , а у лиц контрольной группы — на  $6 \pm 11,9\%$ . Разница между данными у больных и лиц контрольной группы не является достаточно убедительной. Ribi, Hess, Storck (1960) при поллаллергии не обнаружили никакой агглютинации тромбоцитов. Однако эта проба может быть использована в случаях медикаментозной тромбоцитопении, когда несомненно получают убедительные данные. В тяжелых случаях медикаментозной лейкопении или тромбоцитопении, особенно при максимальной сенсibilизации, пробные дозы не применяются, так как они могут значительно ухудшить состояние больного.

Методика определения базофильных лейкоцитов в инфильтративных элементах при положительных кожных пробах (по Aspergen). Для этого исследования на участок кожи с положительной пробой накладывают повязку с кантаридиновой настойкой. Ее удаляют через 3 часа или позже и исследуют содержимое образовавшегося пузыря. При различных формах медикаментозной аллергии увеличивается процент базофилов.



Реакция Шелли (Sheley, 1960) применяется для диагностики лекарственной аллергии немедленного типа. Дегрануляция базофилов исследуется под влиянием аллергена и сыворотки крови больного. J. Bowszyc и G. Bowszyc (1966) указывают, что при пенициллиновой аллергии положительные пробы были получены в 33% случаев. В НИИАЛ АМН СССР при исследовании «непрямой реакции» Шелли сывороток крови больных полинозом с аллергенами пыльцы ежи сборной получено 36,9% положительных реакций у больных, не подвергавшихся специфической десенсибилизирующей терапии, и 34,6% — в процессе специфической десенсибилизирующей терапии (А. А. Польшер, 1965). Такой низкий процент положительных реакций значительно снижает диагностическую ценность этого теста. Кроме того, дегрануляция тучных клеток и базофилов является неспецифической реакцией на многочисленные раздражители.

«Кожное окно». Методику пробы предложил Rebusk и Crowley. На волярной поверхности предплечья или передней поверхности бедер скарифицируется эпидермис площадью  $3 \times 4$  мм до появления точечного капиллярного кровотечения, т. е. повреждается сосочковый слой кожи. На скарифицированное место одной конечности наносят две капли исследуемого медикамента, а симметрично на другой конечности — две капли дистиллированной воды. Скарифицированные места закрывают стеклом, которое фиксируют лейкопластырем. Через 24 часа снимают стекло, сушат на воздухе, окрашивают по методу Райта. В полученном мазке под микроскопом подсчитывают лейкоцитарную формулу в том месте, где имеется самое большое скопление эозинофилов. В норме количество эозинофилов достигает 0—4%. При медикаментозной аллергии их количество превышает 4%.

Проба «кожного окна» по существу является модифицированной кожной пробой, в отношении же диагностической ценности намного ей уступает (см. стр. 45).

Проба местной эозинофилии (Ю. К. Купчинская, Н. И. Шмигельскене). Предложенная нами проба основывается на известных особенностях клеточного иммунитета. В случаях инфекционных и токсических поражений кожи в патологическом очаге скапливаются преимущественно нейтрофильные лейкоциты и уменьшается количество эозинофилов, при аллергических реакциях немедленного типа преобладает местная эозинофилия, которая отсутствует при аллергических поражениях замедленного типа.

Методика. Утром натошак (в случае необходимости в любое время) берут кровь для исследования количества эозинофилов из пальца, из пораженного места кожи и для контроля из непораженного, лучше симметричного участка. Прокол кожи для исследования местной эозинофилии делают иглой Франка; в случаях необходимости применяется отсасывающая



банка. Эозинофилия исследуется по несколько модифицированному нами методу Домарус — Дунгера. Кровь набирают в смеситель для лейкоцитов до метки I и насасывают до метки II краску, приготовленную по методу Хинкельмана. Смеситель 6—8 раз осторожно встряхивают. Через 20 минут подсчитывают число эозинофилов во всей сетке счетной камеры Fuchs — Rosenthal. Число эозинофилов в 1 мм<sup>3</sup> крови определяют по формуле:

$$\frac{\text{количество эозинофилов} \times 10}{3,2}$$

Если местная эозинофилия превышает общую на 1—30%, проба считается сомнительной, на 30—50% — слабоположительной; на 51—100% — умеренно положительной; на 101—200% — резко положительной и на 201% и более — очень резко положительной. Если в крови, взятой из места поражения, количество эозинофилов по сравнению с количеством эозинофилов, взятых из пальца, не увеличено или уменьшено, проба считается отрицательной.

Нередко бывает некоторая разница между общей и местной контрольной эозинофилией. Но это особенного значения не имеет, так как распределение эозинофилов в организме часто бывает неодинаковым. При наличии же местной эозинофилии она должна быть выше местной контрольной не менее чем на 10%, если местная эозинофилия слабо выражена, и выше чем на 20%, когда местная эозинофилия хорошо выражена. В противоположных случаях обычно бывают какие-нибудь технические погрешности и поэтому исследование необходимо повторить.

Местная эозинофилия встречается при аллергических реакциях немедленного типа; она отсутствует при наличии аллергических реакций замедленного типа или воспалительном процессе неаллергической природы. В тех случаях, когда кожа поражалась инфекционным процессом, как правило, местная эозинофилия не наблюдалась. Она появлялась только в тех случаях, когда инфекционный процесс сопровождался аллергическими реакциями.

Местная эозинофилия помогает решать важный теоретический вопрос об участии эозинофилов в развитии аллергического процесса. Раньше этот вопрос решался на основании экспериментальных исследований и материала биопсий. Оказывается, что клинические методы исследования вполне подтверждают экспериментальные данные. Анализ достаточного клинического материала позволил нам сделать вывод, что местная эозинофилия является важным симптомом аллергических реакций немедленного типа и что она постоянно отсутствует при реакциях замедленного типа. Количество эозинофилов в крови, взятой из пальца, нередко не отражает того, что происходит в очагах аллергического процесса.

Проба местной эозинофилии имеет немалое практическое значение, так как она:

1) помогает отличить аллергические поражения кожи немедленного типа от любых других поражений, которые по внешнему виду напоминают первые;



2) при подозрении на аллергию немедленного типа помогает отличить положительные аллергические кожные пробы от ложноположительных;

3) помогает установить степень сенсибилизации.

Наши исследования показали, что при аллергических поражениях кожи замедленного типа и инфекционно-токсических поражениях местная эозинофилия отсутствует. Если во время лечения появляются кожные высыпания или гиперемия вокруг места укола, мы исследуем местную эозинофилию. Наличие местной эозинофилии указывает, что мы имеем дело с аллергическими реакциями немедленного типа, которые часто бывают связаны с медикаментозной аллергией. Отсутствие местной эозинофилии показывает, что воспаление кожи становится либо инфекционно-токсическим, либо замедленным типом аллергической реакции.

В некоторых случаях при наличии положительной внутрикожной пробы аллергическая сенсибилизация отсутствует, а гиперемия кожи возникает в результате неспецифического ее раздражения медикаментом, что обуславливается либо раздражающими особенностями лекарства, либо повышенной неспецифической чувствительностью кожи. Обычно положительные кожные пробы при наличии медикаментозной аллергии относятся к реакциям немедленного типа, и местная эозинофилия бывает хорошо выражена. Ложноположительная же реакция кожи — не аллергического происхождения, и при ней местная эозинофилия отсутствует. Таким образом, местная эозинофилия помогает отличить положительную аллергическую реакцию кожи от ложноположительной. Это имеет важное практическое значение, так как каких-либо тестов для определения ложноположительных кожных реакций до сих пор не было.

Врачу важно знать не только о наличии сенсибилизации, но также и о ее степени. Слабоположительная проба местной эозинофилии свидетельствует о минимальной сенсибилизации, умеренно положительная — об умеренной, сильно и очень сильно положительная — о максимальной сенсибилизации. Однако при определении степени сенсибилизации нельзя полагаться только на данные местной капиллярной эозинофилии, так как они зависят от фазы аллергической реакции, и некоторые колебания количества капиллярной эозинофилии получаются от разных случайных причин.

Проба местной капиллярной лейкоцитарной реакции (Ю. К. Купчинская и Н. И. Шмигельскене). В очагах реакции антиген—антитело происходит скопление лейкоцитов. В случаях воспалительной реакции, не связанной с сенсибилизацией организма, в тканях скапливаются в основном нейтрофилы, в случаях же аллергических реакций немедленного типа также обнаруживается большое количество



лейкоцитов, но наряду с нейтрофилами увеличивается и процент эозинофилов. Совершенно иные элементы обнаруживаются при аллергических реакциях замедленного типа. В этих случаях преобладают лимфоциты и моноциты. Данные исследования крови, взятой из пальца, редко отражают процесс, который происходит на «поле боя». Значительное накопление нейтрофилов, эозинофилов или других элементов крови в очагах патологического процесса при отсутствии должной реакции со стороны органов кроветворения приводит к уменьшению процента соответствующих форменных элементов в периферической крови. Однако не может быть таких случаев, чтобы в очагах воспалительного инфекционного процесса не увеличилось количество лейкоцитов за счет нейтрофилов, чтобы в тканях, пораженных аллергическим процессом при реакциях немедленного типа, не увеличилось количество эозинофилов, чтобы в аллергических реакциях замедленного типа не принимали участия лимфоциты. Таким образом, исследование местных изменений лейкоцитов имеет большое диагностическое значение.

**Методика.** Кровь обычно берут утром натощак, однако при необходимости срочного выявления характера поражения кожи можно исследовать в любое время.

При проведении кожных аллергических проб кровь берут в то время, когда имеется хорошо выраженная реакция кожи. Исследуют количество лейкоцитов, эозинофилов и лейкограмму крови, взятой из пальца, из пораженной кожи или слизистой оболочки и для контроля из симметричного непораженного места. Количество эозинофилов определяется по методу, указанному при описании исследования местной эозинофилии. Последний тест выявляет только местное изменение количества эозинофилов, а проба местной лейкоцитарной реакции, кроме того, еще и изменения количества лейкоцитов, процента базофилов, нейтрофилов и лимфоцитов. Подсчет лейкоцитов производится обычным методом, мазки крови для подсчета лейкограммы крови, в том числе и базофилов, окрашивают по Паппенгейму. Местным лейкоцитозом считается такое местное увеличение количества лейкоцитов, когда число лейкоцитов, взятых из пораженного места, на 15% и больше превышает количество лейкоцитов в общей периферической крови. Местное увеличение количества эозинофилов в крови называется местной эозинофилией, нейтрофилов — местной нейтрофилией и лимфоцитов — местным лимфоцитозом.

В пораженных местах количество форменных элементов может быть как увеличенным, так и уменьшенным. Уменьшение количества лейкоцитов в пораженном месте на 15% и больше по сравнению с количеством лейкоцитов в общей периферической крови называется местной лейкопенией. При аналогичных изменениях количества других форменных элементов крови устанавливается местная базопения, нейтропения или лимфопения. Процент отклонения от числа лейкоцитов и эозинофилов вычисляется от их количества в  $1 \text{ мм}^3$  крови, а базофилов, нейтрофилов и лимфоцитов от процентов, полученных в лейкограмме. Так как количество эозинофилов крови определяется двумя способами — в  $1 \text{ мм}^3$  крови и в процентах в лейкограмме, преимущество отдается более точному первому методу.

Нередко бывает некоторая разница между количеством лейкоцитов в общей периферической крови и местным контрольным их количеством, однако эта разница бывает незначительной и статистически недостоверной. Так, средняя разница при аллергических реакциях кожи немедленного ти-



па равнялась 730 лейкоцитам в 1 мм<sup>3</sup> крови, при аллергических реакциях замедленного типа — 498 лейкоцитам в 1 мм<sup>3</sup> крови, при неспецифических инфекционных и токсических поражениях только 100 лейкоцитам в 1 мм<sup>3</sup> крови. Аналогичная незначительная разница получилась и при исследовании других элементов крови. Это особого значения не имеет, так как распределение лейкоцитов в организме часто бывает неодинаковым. Если обнаруживается значительная разница между количеством лейкоцитов в общей периферической крови и в крови из контрольного участка, это показывает, что при исследовании допущена ошибка, и его нужно повторить.

Разница между местным и общим количеством лейкоцитарных элементов всегда бывает хорошо выражена и статистически достоверна. Так, при исследовании количества лейкоцитов средняя величина этой разницы в случаях аллергических реакций немедленного типа равнялась 3736 лейкоцитам в 1 мм<sup>3</sup> крови и при неспецифических инфекционных и токсических поражениях — около 7000 лейкоцитов в 1 мм<sup>3</sup> крови. Разница статистически достоверна. Не менее наглядная разница обнаружена и при исследовании других лейкоцитарных элементов.

Местная эозинофилия помогает отличить аллергические реакции немедленного типа от других патологических процессов, а местная лейкоцитарная реакция — любые аллергические проявления от неаллергических поражений кожи. В случаях аллергии с помощью этой пробы можно отличить аллергические реакции немедленного типа от таких же реакций замедленного типа. Местная лейкоцитарная реакция — неспецифическая проба, однако она дает новую, легко доступную и ценную для клинициста информацию о развитии клеточного иммунитета.

Методика исследования лейкоцитарной реакции в мокроте (Ю. К. Купчинская и Н. П. Индрелене). Исследуют мокроту у больных, в течение недели не получавших препараты глюкокортикоидов. Берут ее рано утром. Прополоскав полость рта водой, больной отхаркивает мокроту в чашки Петри и тут же немедленно делают мазки на предметном стекле. Их фиксируют реагентом Май-Грюнвальда, в течение 1—2 минут промывают буферным раствором и красят по методу Романовского—Гимзы. Под микроскопом подсчитывают все элементы крови в процентах и определяют типы местной клеточной реакции.

Высокий процент эозинофилов (25—40 и более) в мокроте свидетельствует о развитии в легких аллергических реакций немедленного типа, встречающихся при эозинофильных инфильтратах и бронхиальной астме атопического и медикаментозного происхождения. При умеренной и невысокой местной эозинофилии (6—24%) совместно развивается аллергический процесс как немедленного, так и замедленного типа. Он встречается при бронхиальной астме инфекционно-аллергического происхождения. Невысокий процент (6—10) эозинофилов



в мокроте указывает на преобладание аллергического процесса замедленного, при более высоком проценте (11—24) немедленного типа. Когда местная эозинофилия отсутствует и имеется явно повышенный процент лимфоцитов, развиваются реакции только замедленного типа. Они в первую очередь встречаются при бронхиальной астме инфекционно-аллергического происхождения. Следует иметь в виду, что высокий процент лимфоцитов и местная эозинопения могут встречаться и при неспецифических воспалительных процессах. Преобладание в мокроте нейтрофилов и уменьшенное количество эозинофилов показывают, что имеется неспецифический острый

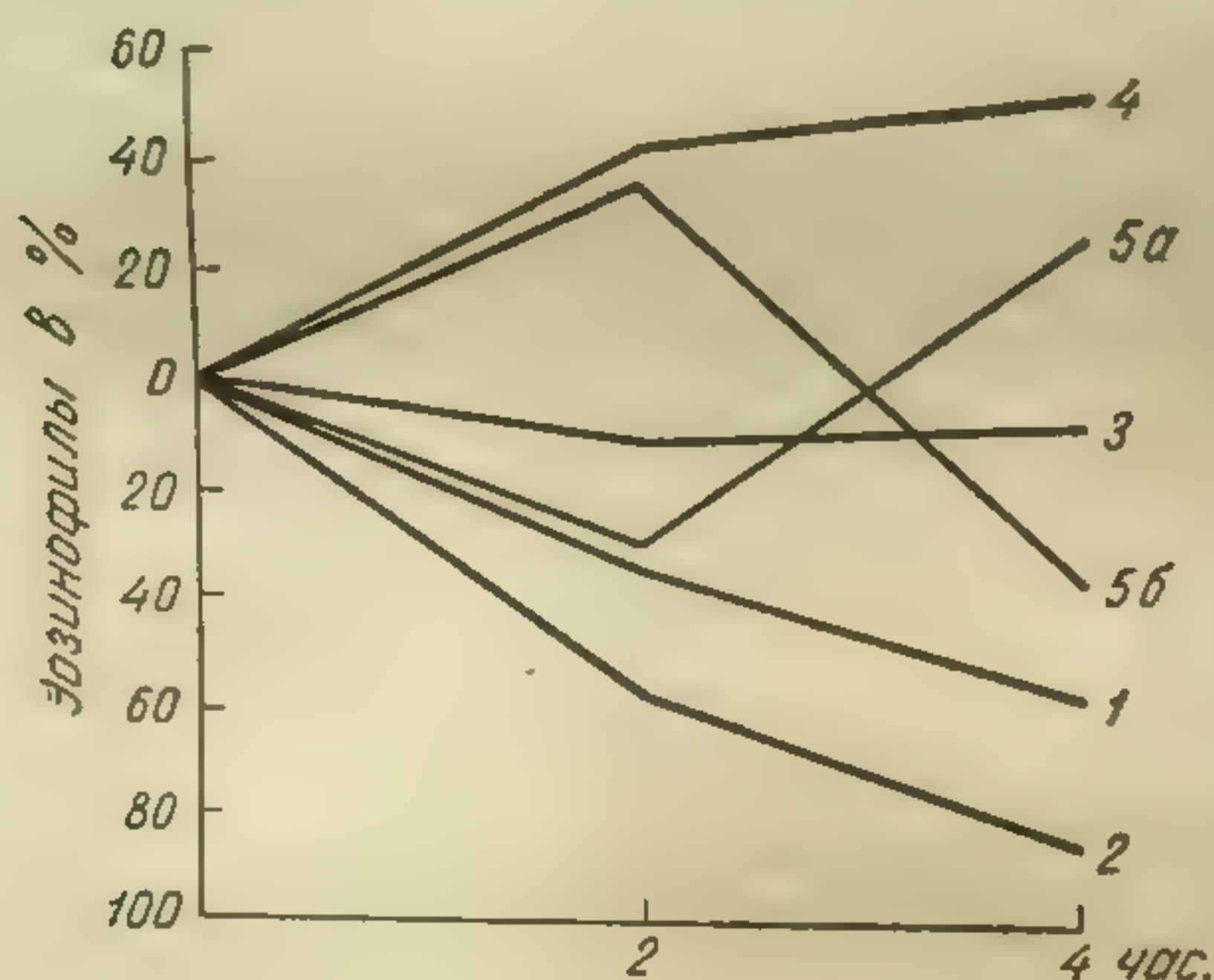


Рис. 15. Типы эозинофильных кривых при глюкокортикоидной пробе, составленные на основании средних данных.

1 — нормальный; 2 — гиперреактивный; 3 — гипореактивный; 4 — парадоксальный; 5а и 5б — двухфазный.

процесс инфекционного или токсического происхождения. Он встречается при воспалении легких, бронхитах и других заболеваниях.

Клюкорткоидная проба (Ю. К. Купчинская, Н. П. Иnderлене). С целью установления закономерностей ответной реакции мы изучали изменения количества эозинофилов в периферической крови у 230 больных и 20 клинически здоровых лиц через 4 часа после внутривенного введения 30 мг преднизолона или внутримышечной инъекции 100 мг гидрокортизона.

Было получено пять типов кривых: 1) нормальный — под действием глюкокортикоидов количество эозинофилов уменьшилось на 30—70%, 2) гиперреактивный — количество эозинофилов уменьшилось более чем на 70%; 3) гипореактивный — количество эозинофилов изменялось мало; 4) парадоксальный — количество эозинофилов не уменьшилось, а увеличилось; 5) двухфазный — по истечении 2 часов количество эозинофилов в периферической крови увеличилось, а через 4 часа уменьшилось или наблюдалась обратная динамика (рис. 15). Нормальные эозинофильные кривые отмечались при неизменной реактивности организма, остальные, особенно парадоксальные, при извращенной. Мы зарегистрировали все указанные формы ответной реакции и, кроме того, еще двухфазные кривые 5а и 5б. Однако последние не являются какой-то новой формой ответной реакции. Все изменения, обнаруживаемые при функциональных пробах, являются



обратимыми или двухфазными и только ввиду кратковременности исследования не всегда обнаруживается вторая фаза. Кривая 5а отражает ускоренную нормальную, а кривая 5б — парадоксальную реакцию. Двухфазные ответные реакции свидетельствуют о чередовании двух противоположных процессов — возбуждения и торможения.

Для исследования реактивности организма глюкокортикоидная проба является более подходящим методом исследования, чем адреналиновая или инсулиновая. Наши исследования показали, что извращение эозинофильных кривых в основном получается при нарушенной функции вегетативной нервной системы и аллергии. Даже наличие значительных морфологических изменений при отсутствии сенсibilизации или дисфункции вегетативной нервной системы не извращает эозинофильных кривых.

Реакция преципитации на агаре. Реакция преципитации на агаре стала применяться после исследований Oudine (1952), Ouchterlony (1958). В основе механизма преципитации лежит своеобразие диффузии сложных антигенных комплексов в агаре, в результате которой образуется линия преципитации, каждая из них соответствует только одному комплексу антиген—антитело. Из многих вариантов методики этой реакции на агаре наиболее распространенным является метод Оухтерлони.

К недостаткам этих методик, как указывает Ю. П. Бородин, относится трудность изучения сложных антигенных комплексов, так как линии преципитации, их связи и взаимоотношения получаются в слишком миниатюрных размерах и, несомненно, читать их довольно трудно.

Реакцию преципитации на агаре мы исследовали у 57 сенсibilизированных больных. Положительную реакцию обнаружили только у 46% обследованных. Отрицательные результаты можно объяснить тем, что медикаменты часто не являются полными антигенами. В контрольной группе, состоявшей из 85 несенсibilизированных лиц, эта реакция была положительной у 19 из них (22,3%). В случаях медикаментозной аллергии не так редко получается положительная реакция и с лекарственными средствами, к которым отсутствует сенсibilизация.

Таким образом, данные наших исследований не позволяют рекомендовать указанную пробу для широкого применения.

Реакция Уанье для диагностики лекарственной аллергии. По данным Hoigné и Chen (1960), положительный результат этой реакции получился у трети обследованных больных с медикаментозной аллергией. Авторы указывают, что усовершенствованная методика постановки реакции дает положительные результаты у 68% больных, страдающих аллергией. Однако мнения различных авторов о ценности реакции помутнения разноречивы.

Реакция пассивной гемагглютинации для обнаружения антител к пенициллину. В 1958 г.



ряд авторов случайно обнаружили агглютинацию эритроцитов 0 (I) группы крови сывороткой реципиента, которому намеревались переливать кровь. Агглютинировали только те эритроциты, для консервации которых был использован пенициллин. Считается, что эта реакция выявляет специфические антитела только к пенициллину. Как указывает Ю. П. Бородин, результаты реакции противоречивы; находки положительной реакции сравнительно редки.

Определение индекса агглютинации тромбоцитов. Диагностическую ценность реакции следовало проверить только в случаях медикаментозной тромбопении, когда можно было полагать, что имеются антитромбоцитарные антитела. Однако медикаментозная тромбопения встречается сравнительно редко.

Атропиновый тест. Он может быть использован с целью диагностики сенсibilизации. Л. П. Шувалов и М. А. Монакова (1967), указывают, что атропиновая проба, предложенная и подробно изученная А. Д. Адо, М. И. Ундричевым и Нгуен Ханг Аном, является наиболее тонким индикатором аллергии немедленного типа. Однако эта проба может быть проведена только при наличии хорошо оснащенных лабораторий.

#### ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ СЕНСIBILИЗАЦИИ

Существуют два совершенно различных состояния в аллергической патологии: сенсibilизация без каких-либо признаков болезни и период активных аллергических реакций. Разумеется, что при разных состояниях требуются и различные методы исследования.

В диагностике лекарственной сенсibilизации несомненную роль играет анамнез. Он позволяет выявить наличие лекарственной аллергии, формы ее проявления, дает важные сведения о склонности организма к аллергическим заболеваниям. Ценным является только тщательно собранный анамнез.

Следует выяснить, какие лекарственные вещества, вакцины и сыворотки получал больной, как он переносил различные медикаменты. Заявление больного, что он плохо переносит какие-либо лекарственные средства, еще не указывает на то, что у него имеется лекарственная аллергия. Непереносимость лекарств может быть связана с нарушенной чувствительностью нервной системы или с измененной биотрансформацией медикамента. Только внимательное изучение, при каких обстоятельствах и какие побочные явления вызывает медикамент, может послужить в диагностике медикаментозной аллергии. Анамнез является важным методом исследования, однако еще встречаются случаи, когда этот всем доступный метод не используется.



### Приводим собственное наблюдение.

Больная М., 41 года, повар, 16/XII 1961 г. поступила по поводу часто повторяющихся аллергических реакций. Заболела в 1958 г., когда появилась экзема рук, которая обострялась весной и осенью. Тогда же впервые были отмечены аллергические реакции после инъекции пенициллина или стрептомицина, а в 1959 г. после приема одной таблетки пенициллина у больной развился анафилактический шок. В 1960 г. в стоматологическом кабинете ей была сделана инъекция пенициллина со стрептомицином, которая также дала тяжелый анафилактический шок (аллергологический анамнез у этой больной не был собран). В дальнейшем появились аллергические реакции и на другие вещества — от зубного порошка развился ангионевротический отек лица.

При обследовании больной в клинике обнаружено небольшое расширение левой границы сердца во время рентгеноскопии и низкий зубец T на электрокардиограмме. Других патологических отклонений со стороны внутренних органов найдено не было.

Анализ крови: Hb 13 г%, эр. 4 100 000, л. 7200, э. 5%, п. 1%, с. 52%, лимф. 40%, мон. 2%; РОЭ 10 мм в час; тромбоцитов 200 100; билирубина 0,9 мг%; холестерина 230 мг%; мочевины 24 мг%. Анализы мочи без патологических изменений.

Аллергическая кожная проба со стрептомицином положительная, капельная проба с пенициллином через 15 минут резко положительная.

Больной было назначено следующее лечение: хлористый кальций, рутин, преднизон (15 мг в сутки), антиаллергическая смесь (см. стр. 128). Через 4 недели состояние улучшилось: запах пенициллина уже не вызывал ринита, от зубного порошка не развивался отек лица, накожная проба с пенициллином стала отрицательной.

Не менее важно установить предрасположение к аллергическим реакциям. Необходимо выяснить, как больной переносит укус насекомых (пчел, ос, комаров, блох и др.), ожог крапивой, какое влияние на больного оказывает запах цветов, смол, бензина, керосина и т. д. Наличие в анамнезе аллергических проявлений немедикаментозной природы дает важные сведения о приобретенном предрасположении к медикаментозной аллергии. Аллергические заболевания близких родственников показывают генетическую склонность организма к лекарственной аллергии.

Независимо от того, как высоко не ценили бы мы анамнестические данные, было бы большой ошибкой ставить диагноз аллергии, опираясь только на анамнез. Люди, никогда не имевшие каких-либо признаков медикаментозной аллергии, могут погибнуть от первого введения медикамента, а некоторые раньше болевшие медикаментозной аллергией больные через некоторое время могут стать нечувствительными к соответствующему лекарству.

Согласно данным О. Идсе с соавторами (1968), примерно у 30% больных с анафилактическим пенициллиновым шоком нет никаких сведений о предыдущем введении этого антибиотика, а более чем в 50% случаев нет данных об аллергических реакциях в анамнезе. Как показывают наши исследования по этому поводу 744 больных, 1,9% всех больных не знали, что у них имеется лекарственная аллергия, а 1,3% больных необоснованно считали, что не переносят определенных лекарств (табл. 13). Таким образом, неправильно оценивали непереносимость лекарств 3,2% всех нами обследованных больных. Итак, если бы мы в диагностике лекарственной ал-



аллергии опирались только на анамнез, у 1,9% больных неожиданно бы возникли разные аллергические осложнения, а 1,3% больных не получили бы необходимых лекарств.

Ошибочные анамнестические данные получаются по разным причинам. Больные не знают о наличии лекарственной аллергии: 1) при развитии сенсibilизации без применения медикаментов вследствие профессиональной сенсibilизации, сенсibilизации антибиотиками пищевых продуктов, при перекрестных реакциях вследствие врожденной идиосинкразии; 2) при развитии сенсibilизации после прекращения лечения вследствие лечения дурантными препаратами или в результате образования медленно разрушающихся соединений гаптена с белками организма.

ТАБЛИЦА 13

ЧАСТОТА ОШИБОЧНЫХ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ В ДИАГНОСТИКЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ АЛЛЕРГИИ (НА ОСНОВАНИИ ОБСЛЕДОВАНИЯ 744 БОЛЬНЫХ)

Данные опроса	Число больных	Процент
Не знали о наличии сенсibilизации	14	1,9
Необоснованно подозревали наличие сенсibilизации	3	0,4
Ранее были сенсibilизированными, но потом наступила десенсibilизация	6	0,9
Всего...	23	3,2

По нашим данным, у 1,3% больных необоснованно подозревают лекарственную аллергию. Иногда к таким больным относятся ранее сенсibilизированные больные, которые со временем при содействии лечения или иногда спонтанно десенсibilизировались. Не так редко непереносимость лекарств обуславливается нарушением их биотрансформации или выделения, особенно при поражении печени и почек, и развившиеся токсические осложнения воспринимаются как аллергические. Необходимо учесть непереносимость лекарств нервного происхождения, по ошибке иногда относимую к аллергическим осложнениям (см. стр. 89).

Таким образом, нередко встречаются случаи, когда на основании только анамнестических данных нельзя определить или исключить сенсibilизацию и требуются дополнительные диагностические данные, обоснованные объективными методами исследования.

Из объективных методов исследования чаще всего применяются кожные аллергические пробы. Отрицательные кожные пробы обычно указывают на отсутствие сенсibilизации.



Лишь в отдельных случаях встречаются отрицательные кожные реакции при повышенной чувствительности организма. Положительные внутрикожные пробы при отсутствии клинических проявлений от пробной дозы чаще всего бывают ложноположительными, неаллергической природы. Неспецифическая реакция кожи развивается при внутрикожном введении сильно раздражающих медикаментов и при повышенной неспецифической чувствительности кожи. Более надежным методом исследования является скарификационная кожная проба, которая очень редко бывает ложноположительной.

Нередко встречающиеся ложноположительные тесты, несомненно, снижают диагностическую ценность кожных аллергических проб. Однако в настоящее время имеется возможность отличить ложноположительные тесты от аллергических реакций. Поэтому кожные аллергические тесты являются ценным диагностическим критерием.

Исследование клеточного иммунитета выявило наличие трех типов местной клеточной реакции: I тип — местный лейкоцитоз, нейтрофилез и местная эозинофилия, II тип — местные лимфоцитоз, базофилия, эозинофилия и III тип — местные лейкоцитоз, нейтрофилез и местная эозинопения. I тип относится к аллергическим реакциям немедленного типа, II тип — к аллергическим реакциям замедленного типа и III тип — к инфекционно-токсическим поражениям. Таким образом, имеется возможность использовать особенности неспецифического клеточного иммунитета в диагностике аллергических заболеваний.

Одним из основных диагностических критериев является пробная доза. Она необходима при применении препаратов, к которым подозревается повышенная чувствительность и нет возможности установить сенсibilизацию другими методами. Если анамнестически выявлен анафилактический шок или получены положительные аллергические кожные тесты, пробные дозы с соответствующими медикаментами не производятся.

Многие авторы (Weck, Blum, 1966, и др.) считают, что диагноз медикаментозной аллергии ставится на основании анамнеза, кожных проб и реакций агглютинации. Наш опыт показывает, что последняя реакция дает разноречивые данные. Поэтому к основным критериям диагностики лекарственных аллергии мы относим: 1) анамнез, 2) кожные пробы с учетом общих реакций, 3) исследование местной клеточной реакции, 4) клинические проявления в связи с терапевтическими или пробными дозами.

Наличие в анамнезе в далеком прошлом медикаментозной аллергии еще не свидетельствует о том, что она существует и в настоящее время, так как со временем под действием лечения или спонтанно может происходить десенсибилизация. Необходимо учесть, что все до сих пор опубликованные ста-



тистические данные о распространении аллергических заболеваний, если они собраны опираясь только на внутрикожные пробы немедленного типа, являются недостаточно точными, преувеличенными за счет ложноположительных реакций. Основные сведения о процессах клеточного иммунитета дает гистологическая картина пораженных тканей и пробы местной клеточной (лейкоцитарной) реакции, которая очень часто отражает, что происходит в очагах аллергических проявлений. Диагноз ставится на основании данных исследования 1—3 критериев.

Кроме основных диагностических критериев, имеется много тестов, среди которых можно указать реакцию агглютинации, дегрануляцию базофилов, определение содержания свободного гистамина в плазме, уровень белковых фракций, лейкопеническую пробу, тромбопенический индекс и т. д. Большинство из них недостаточно специфичны и не имеют решающего значения, однако в некоторых случаях могут быть использованы как дополнительные методы исследования.

#### ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

В диагностике синдромов медикаментозной аллергии и других заболеваний прежде всего надо учитывать все клинические признаки, выявленные как с помощью анамнеза, так и при обследовании больного. Клинические проявления иногда помогают выявить и аллерген, так как отдельные медикаменты склонны вызывать определенные поражения (см. табл. 4). Однако хорошо известно, что такую же реакцию могут дать разные медикаменты и поэтому без дополнительных исследований этот вопрос окончательно решить нельзя.

Очень важна ранняя диагностика лекарственной аллергии, которая развивается постепенно в течение лечения и вначале не дает опасных осложнений. Segafini у 75% больных наблюдал такие продромальные симптомы, как повышение температуры, эритематозные высыпания, местные кровотечения, различные симптомы токсикоза. Эти симптомы по существу служат начальными признаками аллергии. Среди наблюдавшихся нами больных первыми симптомами постепенно развившейся сенсibilизации являлись зуд кожи и небольшие высыпания, слабость, незначительное повышение температуры и иногда гиперемия вокруг места укола.

Покраснение и воспаление в области инъекции, а также разные изменения кожи, не связанные с местом введения лекарства, могут быть обусловлены медикаментозной аллергией, случайной инфекцией и основной болезнью. В этих случаях в дифференциальной диагностике важное значение приобретает исследование крови. Однако изменения крови, взятой из пальца, не могут полностью отражать характерные



местные изменения количества форменных элементов крови, которые происходят только в сфере реакции с антигеном. Поэтому местная лейкоцитарная реакция в некоторой мере может отражать клеточный иммунитет и показать, какой процесс происходит в исследованном очаге.

Приведем примеры.

1. Больной М., 22 лет, 27/XII 1968 г. поступил с диагнозом: сахарный диабет; медикаментозная аллергия к инсулину. Сахарным диабетом заболел в 1958 г. С самого начала болезни лечился инсулином. Перед поступлением в стационар применял инсулин по 24 единицы в сутки. С 17/XII 1968 г. стал лечиться инсулином Б, а через 6 дней в каждом месте инъекции появилась гиперемия кожи, образовались инфильтраты, повысилась температура тела. С подозрением на лекарственную аллергию к инсулину лечение этим медикаментом было прекращено и для дальнейшего лечения больной был госпитализирован. Данные лабораторных исследований при поступлении в стационар: в крови 270 мг% сахара, в моче 2,4% сахара и ++++ ацетона. Исследование местной лейкоцитарной реакции показало местный лейкоцитоз, однако местная эозинофилия отсутствовала. Пробная доза с инсулином никаких осложнений не вызвала.

У больного от неглубокого введения инсулина Б развилось неспецифическое воспаление кожи. Так как местная эозинофилия не была обнаружена, а пробную дозу инсулина больной перенес хорошо, возобновили лечение инсулином, который никаких побочных явлений не вызывал.

2. Больной Ж., 31 года, поступил 7/V 1969 г. в крайне тяжелом состоянии. При обследовании был установлен острый менинго-энцефалит. Назначен пенициллин и стрептомицин. Через несколько дней на коже появилась сыпь неясного происхождения. Температура поднялась до 40°. Возникло подозрение на лекарственную аллергию, так как кожные пробы с пенициллином и стрептомицином были очень резко положительные (++++). Лечение антибиотиками было прекращено. Однако улучшения не наступило, а исследование местной лейкоцитарной реакции (табл. 14) показало,

Таблица 14

ДАННЫЕ МЕСТНОЙ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ РЕАКЦИИ БОЛЬНОГО Ж.

Место взятия крови	Количество в крови					
	лейко- цитов (в 1 мм <sup>3</sup> )	базо- филов (в %)	эозино- филов (в 1 мм <sup>3</sup> )	нейтро- филов (в %)	лимфо- цитов (в %)	моно- цитов (в %)
Из пальца	9 800	—	18	70	24	6
Из очага поражения кожи.	21 000	—	15	86	11	3
Из места кожной пробы со стрептомицином	16 500	—	21	82	16	2
Из места кожной пробы с пе- нициллином	17 000	—	25	81	10	9
Контрольное место	6 200	—	22	64	24	10

что кожная сыпь не аллергической природы. После применения пробных доз по 50 000 ЕД стрептомицина и пенициллина никаких аллергических проявлений не отмечено. Поэтому было продолжено лечение по 1 г стрептомицина и до 30 000 000 ЕД пенициллина в сутки. Состояние больного стало постепенно улучшаться и 8/VII 1969 г. он был выписан в хорошем состоянии.



У этого больного исследование местной лейкоцитарной реакции в очаге высыпания показало, что имеются значительный местный лейкоцитоз, нейтрофилез и местная эозинопения. Это свидетельствует о том, что сыпь не аллергической природы, а вызвана основной болезнью. В очагах кожных проб были установлены аналогичные изменения лейкоцитарной реакции, таким образом, кожные реакции явились ложноположительными, развившимися вследствие повышенной неспецифической чувствительности кожи.

Если признаки лекарственной аллергии возникают при совместном употреблении нескольких лекарств, возникает вопрос, которое из них вызвало аллергию. Он решается на основании клинических проявлений (см. табл. 4). В случаях необходимости применяются те же пробы, как и в диагностике сенсibilизации.

### КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Разнообразие лекарственной аллергии требует создания классификации, обобщающей отдельные группы аллергических проявлений. Вместе с тем какой-либо общепринятой классификации пока еще не имеется.

По этиологии патологического процесса лекарственную аллергию можно разделить на моновалентную, бивалентную, тривалентную и поливалентную. В случаях моновалентной аллергии патологические явления вызываются одним медикаментом, при поливалентной аллергии обнаруживается повышенная чувствительность к нескольким медикаментам. Обычно принято бивалентную и тривалентную аллергию называть поливалентной. Однако имеется существенная разница между ними, например между бивалентной и поливалентной. В первом случае опасность развития сенсibilизации к новым медикаментам или другим антигенам и проявления парааллергических реакций значительно меньше.

Нередко поливалентная аллергия отличается от моновалентной не только количеством антигенов, обуславливающих сенсibilизацию организма. Поливалентная аллергия создает благоприятную почву для расширения спектра антигенов, способных вызвать аллергические реакции. У больных, страдающих такой аллергией, к имеющимся антигенам часто присоединяются новые антигены и гаптены медикаментозной и немедикаментозной природы, способные сенсibilизировать организм. В этих случаях нередко возникают парааллергические реакции, а интенсивность аллергических проявлений бывает выражена более резко. Иногда чувствительность организма доходит до status allergicus, когда под воздействием разных специфических и неспецифических раздражителей постоянно наблюдаются какие-либо аллергические проявления (см. стр. 81).

По патогенетическому механизму и клиническому течению болезни аллергические реакции разделяются на два типа:



ТАБЛИЦА 15

ТИПЫ КОЖНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ  
(ПО COOMBS и GELL В МОДИФИКАЦИИ STORCK)

Немедленные реакции	Вероятны	Сомнительны
<b>А. НЕМЕДЛЕННЫЕ РЕАКЦИИ</b>		
<b>I. Тип реакции (анафилактический)</b>		
Реакция на клеточных мембранах фиксированных антител с аллергенами, во время которой освобождается гистамин Возможен пассивный перенос антител у человека и обезьяны (Prausnitz—Küstner реакция) IgA-иммуноглобулины	Внутрикожный тест (немедленная реакция); атопии (вазомоторный ринит, бронхиальная астма); острая крапивница; лекарственная кожная сыпь; острый анафилактический шок (коллапс, отек)	Диссеминированный невродермит
<b>II. Тип реакции (цитологическая и цитотоксическая)</b>		
Адсорбированные на клеточных мембранах (особенно клеток крови) аллергены реагируют при участии комплемента со свободными антителами	Тромбопеническая пурпура новорожденных; тромбопеническая пурпура взрослых (Sedormid и др.)	Аутоаллергические реакции Лекарственная аллергия
<b>III. Тип реакции (феномен Артюса, токсический комплексный синдром)</b>		
Активируемый комплексом антиген — антитело реагирует с клетками эндотелия и мышечными волокнами Внутрисосудистая агглютинация с освобождением токсических веществ Возможен пассивный перенос антител у животных (пассивная кожная анафилактическая) IgG-иммуноглобулины	Сывороточная болезнь; феномен Артюса; лекарственная кожная сыпь	Системная красная волчанка (возможны и другие коллагенозы): анафилактоидная пурпура; другие формы сосудистой пурпуры
<b>Б. ЗАМЕДЛЕННЫЕ РЕАКЦИИ</b>		
<b>IV. Тип реакции. Туберкулиновый тип</b>		
Реакция лимфоцитарных — вернее моноцитарных — клеток антителозквивалентного типа	Внутрикожный тест (замедленная реакция)	Аутоаллергические реакции



Немедленные реакции	Вероятны	Сомнительны
с клетками, адсорбировавшими антигены с развитием гиперергической реакции. Возможен пассивный перенос лимфоцитами	ция); кожные инфекции; Streuphānope (туберкулиды, микробиды, микиды); лекарственная кожная сыпь	Анафилактоидная пурпура
Экзематозный тип Антиген адсорбирован на эпидермальных клетках. Остальное — как при реакциях туберкулинового типа. Пассивный перенос исключен. Наличие аллергической реакции устанавливается только посредством экспозиции	Накожный тест (замедленная реакция); экзема; лекарственная сыпь	Аутоаллергические реакции

<sup>1</sup> В опытах Schultz—Dales доказан также пассивный перенос антител. немедленный и замедленный. Согласно современным представлениям (А. Д. Адо, Лауренс, Ваксман и др.), аллергические реакции немедленного типа связаны с наличием в крови циркулирующих антител и они могут переноситься пассивно с помощью сыворотки крови, содержащей антитела. К характерным морфологическим проявлениям этих реакций, возникающих в течение 1—30 минут после разрешающей инъекции, относятся фибриноидное изменение тканей, пролиферация лейкоцитов, особенно эозинофилов (см. табл. 5, 17). Гистамин в основном принимает участие в развитии реакций немедленного типа.

Для реакций замедленного типа, выявляющихся через 1—2 суток после разрешающей аппликации антигена, характерным признаком является преимущественная пролиферация моноклеарных элементов на фоне слабо выраженных экссудативных изменений. Реакции замедленного типа переносятся лимфоцитами, и не могут быть воспроизведены пассивно с помощью сыворотки крови, что свидетельствует против признания роли циркулирующих антител в этих реакциях.

Немедленные аллергические реакции в свою очередь разделяются на три типа: 1) анафилактический, 2) цитолитический и цитотоксический, 3) тип реакции Артюса. Замедленные аллергические реакции бывают только двух типов: 1) туберкулинового и 2) экзематозного (см. стр. 119). С точки зрения местной клеточной реакции эта классификация аллергических реакций не противоречит приводившимся нами трем типам острой клеточной реакции, только II тип занимает особое место, так как в этом процессе преобладают цитолитические



и цитотоксические реакции (табл. 15). Однако их связь с механизмами немедленной аллергической реакции недостаточно выяснена, так как участие гистамина имеет второстепенное значение.

Основываясь на литературных данных и собственных исследованиях, мы могли указать на некоторую разницу между аллергическими реакциями немедленного и замедленного типа. Тот же медикамент может вызвать аллергическую реакцию как немедленного, так и замедленного типа. Некоторые симптомы, такие, как сыпь, тромбопения и др., могут развиваться как при аллергических реакциях немедленного, так и замедленного типа (Heintz; табл. 16).

ТАБЛИЦА 16  
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ (ПО HEINTZ)

Аллергическая реакция немедленного типа (анафилактическая)	Аллергическая реакция замедленного типа (типа сывороточной болезни, а также системной красной волчанки)
Шок Крапивница Экзантема Скоротечный отек Бронхоспазм Тромбопения Анафилактическая пурпура и др.	Лихорадка Отек Крапивница Сыпь Дерматит Артрит Набухание лимфатических узлов Гепатит (желтуха) Артериит (васкулит) Тромбопения Лейкопения Лимфоидно-клеточная реакция Эозинофилия Гемолитическая анемия Гломерулонефрит Неврит и др.

Если теоретически имеется достаточно критериев для дифференциации этих реакций, то практически еще встречаются клинические синдромы, принадлежность которых к типам аллергических реакций не совсем ясна. М. М. Желтаков и Б. А. Сомов сывороточную болезнь относят к аллергическим реакциям немедленного типа, в то время как Rajka, Heintz и др. — к реакциям замедленного типа. Приступ бронхиальной астмы, возникающий через несколько минут после начала действия аллергена, должен быть отнесен к реакциям немедленного типа, однако ряд авторов бронхиальную астму инфекционно-аллергической природы относят к аллергическим реакциям скорее замедленного типа.

Имеется немалая группа аллергических и аутоаллергических заболеваний, связь которых с типами аллергических процессов еще окончательно не определена. К ним относятся:



рассеянный нейродермит, аутоаллергические реакции, лекарственная аллергия, системная красная волчанка и, возможно, другие коллагенозы, анафилактическая пурпура, другие формы сосудистой пурпуры.

Клиницисту важно уметь установить, какие из аллергических реакций относятся к немедленному и какие к замедленному типу, так как в обоих случаях лечение неодинаковое, например антигистаминные препараты не оказывают влияния на течение аллергических реакций замедленного типа.

Среди дифференциальных клинических признаков основное место занимает быстрота первых аллергических проявлений. Однако нередко встречаются случаи, особенно при назначении лекарственного препарата внутрь, когда трудно установить, как быстро возникают аллергические реакции. Трудность состоит в том, что мы не знаем, сколько времени требуется для резорбции, расщепления медикамента или образования полного антигена из гаптена.

Как уже отмечалось выше, некоторые аллергические симптомы могут относиться к реакциям как немедленного, так и замедленного типа, и на основании только клинических признаков их различить невозможно. Этот вопрос легко выяснить на основании данных биопсии. Однако имеется менее сложный метод исследования. Если в мокроте преобладают нейтрофилы и эозинофилы, то аллергические реакции органов дыхания являются немедленного типа. Наличие указанных элементов в кале при колике свидетельствует о том, что в данном случае развиваются реакции немедленного типа.

Среди лабораторных исследований метод, который, по нашему мнению, можно рекомендовать практическим врачам при поражениях кожи, мы считаем методом местной клеточной реакции. Она дает ценные сведения для выяснения, к какому типу относится поражение. Местный лейкоцитоз и местная эозинофилия при аллергическом поражении кожи указывают на процесс немедленного типа, а отсутствие местной эозинофилии и местного лейкоцитоза при наличии местного лимфоцитоза — на процесс замедленного типа (табл. 17).

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что прогрессирование аллергических процессов возможно вследствие нарастания интенсивности аллергических реакций, увеличения числа органов, клетки которых принимают участие в реакции антиген—антитело, расширения спектра антигенного комплекса за счет увеличения количества антигенов, способных вызывать аллергические реакции в организме, увеличения неспецифической чувствительности кожи. Врачу необходимо учитывать не только наличие аллергии, но и степень сенсibilизации, так как в одних случаях даже внутрикожные пробы дают опасные осложнения, а в других есть возможность некоторое время продолжить крайне необходимое лечение.

Местная клеточ- ная реакция	1. Кап
	2. Тка
	3. И ние ний торь нов тель тей, ка и

Уже многи  
клатуру. В ни  
изменений, ко  
либо одной б  
цифических и  
мерности для  
процесса обь  
ванную и гене  
ограниченных  
локализации,  
прогрессирует,  
ный период и  
ется выражени  
делить на  
(табл. 18).  
При наличии  
тельных пора  
туры, т. е. сл  
речь может идт



ТАБЛИЦА 17

ХАРАКТЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГИИ НЕМЕДЛЕННОГО И ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА (Ю. К. КУПЧИНСКАС)

Признаки		Немедленный тип	Замедленный тип
Сроки развития местной аллергической реакции		От нескольких секунд до 30 минут	Через 12—48 часов
Антитела в сыворотке крови		Присутствуют	Обычными серологическими методами не обнаруживаются
Участие гистамина		Участвует	Не играет столь значительной роли
Возможности переноса сенсибилизации		Может быть воспроизведена пассивно посредством сыворотки крови	Может быть воспроизведена пассивно посредством лимфоцитов и других мононуклеарных клеток
Местная клеточная реакция	1. Капиллярная	Лейкоцитоз, нейтрофилез, эозинофилия	Меняется в зависимости от фазы реакции
	2. Тканевая	Местные нейтрофилез и эозинофилия	Инфильтрация мононуклеаров
	3. Исследование выделений из некоторых органов (дыхательных путей, кишечника и т. д.)	Местная эозинофилия и местный нейтрофилез	Увеличивается процент лимфоцитов

Уже многие болезни имеют свою классификацию и номенклатуру. В них учитывается степень развития патологических изменений, которые могут быть характерны только для какой-либо одной болезни. Однако независимо от возможных специфических изменений имеются некоторые и общие закономерности для всех болезней. Развитие любого патологического процесса обычно проходит три стадии: латентную, локализованную и генерализованную. После латентного следует период ограниченных патологических изменений, в отношении как локализации, так и интенсивности процесса, и если болезнь прогрессирует, возможна ее генерализация. Имеется латентный период и при лекарственной аллергии, однако, что касается выраженной сенсибилизации, то ее целесообразно разделить на три степени повышенной чувствительности (табл. 18).

При наличии некоторой слабости, кожного зуда, незначительных поражений кожи, несколько повышенной температуры, т. е. слабо выраженных аллергических осложнений, речь может идти о I степени сенсибилизации. Аллергический



ТАБЛИЦА 18

## СТЕПЕНЬ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

№ п/п	Тесты	I степень—слабо выраженная, ограниченная лекарственная аллергия	II степень—умеренно выраженная, ограниченная лекарственная аллергия	III степень—резко выраженная, генерализованная, лекарственная аллергия
1	Анамнестические данные и возможные симптомы проявления	Зуд кожи. Слабо выраженные поражения кожи. Чувство незначительной слабости. Субфебрильная температура	Аллергический ринит. Значительные поражения кожи. Бронхиальная астма. Лихорадка. Лейкопения или другие изменения крови. Легкие формы сыпчатой болезни. Аллергические поражения отдельных внутренних органов. Феномен Артюса — Сахарова	Встречающиеся при II степени синдромы, сопровождаемые аллергическими реакциями других органов или систем. Острые формы панцитопении. Тяжелые формы сыпчатой болезни. Анафилактический шок
2	Кожные аллергические пробы	Капельная проба — отрицательная, другие — положительные	Положительные, иногда дают незначительные общие реакции	Резко положительные. Нередко дают общие реакции.
3	Местная клеточная реакция	Сравнительно слабо выражена	Умеренно выражена	Резко выражена
4	Пробная доза	Положительная	Резко положительная	Противопоказана
5	Парааллергические реакции	Отсутствуют	Встречаются редко	Встречаются часто
6	Возможность применения препаратов, вызывающих аллергические явления	Только в крайне необходимых случаях под прикрытием антиаллергических средств	Применение препаратов, вызывающих побочные явления, противопоказано	

процесс бывает слабо выражен и ограничивается отдельными органами. При аллергии немедленного типа наблюдаются местный лейкоцитоз, местная эозинофилия, которые обычно незначительно выражены.

При II степени сенсibilизации аллергическая реакция выражена более резко, однако еще ограничивается отдельными органами. Глюкокортикоидная проба выявляет гипореактивную или парадоксальную реакцию. В случае реакции немедленного типа обнаруживаются местный лейкоцитоз и значительная местная эозинофилия.



Резко или сильно выраженные аллергические признаки, сопровождаемые побочными реакциями со стороны разных органов, увеличением количества антигенов, способных вызвать аллергические реакции, и наличием парааллергических реакций, относятся к сенсibilизации III степени. Для сенсibilизации III степени характерны генерализация аллергического процесса и при реакциях немедленного типа часто обнаруживаются высокий местный лейкоцитоз и высокая местная эозинофилия.

Степень сенсibilизации определяется на основании анамнестических данных, клинических признаков, результатов кожных проб, местной клеточной реакции и в отдельных случаях пробных доз и других исследований. Бурные аллергические реакции в анамнезе, особенно анафилактический шок, свидетельствуют о наличии максимальной (III степени) сенсibilизации. Вспомогательным тестом для определения степени сенсibilизации может служить глюкокортикоидная проба.

При диагнозе лекарственной аллергии указываются основная болезнь и резко выраженные симптомы, вызвавшие аллергию медикаменты, тип аллергической реакции и степень сенсibilизации.

## ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

### ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Основными принципами лечения лекарственной аллергии являются: 1) устранение аллергена, 2) специфическая десенсibilизация (гипосенсibilизация), 3) другая патогенетическая и симптоматическая терапия. Первой задачей является прекращение дачи медикаментов, вызывающих аллергию. В случаях высокой сенсibilизации следует избегать применения близких к аллергену по химическому составу медикаментозных средств, так как они могут вызвать перекрестные реакции. Необходимо учесть и влияние неспецифических раздражителей, которые могут обострить аллергический процесс.

В случаях минимальной сенсibilизации после прекращения дачи лекарства, вызывающих аллергию, нет необходимости применять даже симптоматическое лечение. Однако если аллергизирующий медикамент устраняется из организма медленно, как это бывает при применении дурантных препаратов, трудно обойтись без антиаллергических средств, так как без соответствующего лечения аллергические проявления могут обостриться. В каждом случае при бурно развивающихся аллергических проявлениях нельзя ограничиться только устранением основной причины болезни.

В области медикаментозного лечения лекарственной аллергии основное значение имеет специфическая десенсibilизация.



зация, или, точнее, гипосенсибилизация. Среди других антиаллергических средств первое место занимает лечение глюкокортикоидами. Вопрос о наличии гипофункции надпочечников при аллергических проявлениях является еще не решенным. Несмотря на это, положительное действие глюкокортикоидов не подлежит сомнению.

Эта группа гормонов коры надпочечников и их синтетические аналоги отличаются сильным противоаллергическим, противошоковым и анитоксическим действием. Они уменьшают количество тучных клеток, подавляют образование гистамина из гистидина, удерживают в тканях освободившийся лабильный гистамин и препятствуют превращению связанного гистамина в лабильный, а также уменьшают проницаемость стенки капилляров. Большие дозы этих веществ предотвращают смертельный анафилактический шок, хотя глюкокортикоиды прямым путем и не действуют на реакцию антиген—антитело. Чаще всего из этой группы лекарств назначают кортизон, гидрокортизон, преднизолон или дексаметазон. Дексаметазон — наиболее сильно действующий препарат среди медикаментов этой группы: он в 35 раз активнее кортизона и в 7 раз активнее преднизолона. Кроме того, он сам реже вызывает побочные явления. Для устранения аллергических проявлений вначале назначают умеренные дозы (например, 20—30 мг преднизолона в день), которые в дальнейшем, в зависимости от быстроты течения процесса, уменьшаются (при применении преднизолона через каждые 1—3 дня снимают по 5 мг). При кратковременном назначении высоких доз, например в случаях анафилактического шока, лечение глюкокортикоидами необходимо как можно быстрее прекратить.

Глюкокортикоиды назначают не только для устранения острых аллергических явлений, но и для неспецифического лечения затяжных аллергических состояний. Такой курс обычно проводится: 1) при тяжелой поливалентной лекарственной аллергии, вызванной разными (кроме глюкокортикоидов) препаратами, в том числе и медикаментами пролонгированного действия; 2) при необходимости продолжить применение медикамента — аллергена; 3) при применении специфической гипосенсибилизации, для устранения возможных аллергических осложнений (комплексная гипосенсибилизация) и продолжается 3—5 недель.

Наружно применяется преднизолоновая мазь (в 50 г мази 25 мг преднизолона). Только для наружного применения при лечении аллергических заболеваний кожи и слизистых оболочек выпускают мази, кремы и эмульсии синалара (0,025%) и локакортена (0,02%). Это близкие к преднизолону и дексаметазону препараты, отличающиеся сильным местным действием. Например, мазь синалара в 40 раз активнее мази гидрокортизона. Иногда синалар активен в тех случаях,



когда другие глюкокортикоиды неэффективны. Эту мазь наносят на кожу 1—2 раза в день; курс лечения 1—2 недели. Локакортен не пригоден для лечения конъюнктивитов и кожных реакций, вызванных вакциной.

**Противогистаминные вещества.** Для подавления биологически активных веществ (медиаторов) в первую очередь используются противогистаминные вещества, из них чаще всего димедрол, дипразин (пипольфен), этизин, супрастин, диазолин, перновин и др.

Одним из основных представителей этой группы является димедрол. По литературным данным (М. Д. Машковский, 1967), он расслабляет спазмы гладкой мускулатуры, вызванные применением гистамина, уменьшает проницаемость стенок капилляров, гипотензивное действие гистамина, предотвращает развитие набухания тканей, а также подавляет уже начавшуюся аллергическую реакцию. Димедрол отличается успокаивающим и снотворным, а также противовоспалительным действием. Димедрол, как и дипразин и супрастин, применяется перорально, внутримышечно, внутривенно и в виде глазных капель.

Дипразин (пипольфен) по своему составу близок аминазину, но по своему противогистаминному действию он значительно превосходит аминазин и димедрол. Дипразин считается одним из лучших противоаллергических препаратов. Требуется осторожность при лечении ими лиц с расстройствами функции печени и почек.

Этизин и супрастин по фармакологическому действию близки дипразину. Этизин обычно применяется *per os* после еды. Имеются данные об эффективности его при лечении бронхиальной астмы у детей.

Диазолин и перновин в отличие от димедрола, дипразина и этизина лишены седативных и снотворных свойств. Поэтому их назначают сенсibilизированным лицам, для которых торможение деятельности центральной нервной системы нежелательно (например, шоферам). Перновин действует даже как стимулирующее средство. Оба препарата применяются *per os*.

Противогистаминные препараты препятствуют освобождению из тканей гистаминным веществам достичь клеточных рецепторов, в результате чего в это время в плазме крови накапливается больше гистамина. Это показывает, что противогистаминные препараты не препятствуют выделению из тканей связанного гистамина во время реакции антиген—антитело, а также не разрушают его. Точный механизм действия этих препаратов не известен. Возможно, что они также тормозят продукцию гистаминных веществ. Противогистаминные препараты неэффективны, когда связанный гистамин в тканях во время реакции антиген—антитело не освобождает



ется или когда аллергические реакции вызывает не гистамин, а другие биологически активные вещества. В таких случаях, особенно при аллергических дерматозах, рекомендуется препарат ВР-400, являющийся антагонистом серотонина, гистамина, а также брадикинина и других биологически активных веществ (Colombi и Orcinoli, 1966).

Противогистаминные препараты не с одинаковой интенсивностью подавляют воздействие гистамина на гладкую мускулатуру кишок, матки, бронхов и кровеносных сосудов. Они, суживая просвет кровеносных сосудов и уменьшая проницаемость капилляров и артериол, также подавляют положительную, особенно быстро развивающуюся кожную реакцию, уменьшают кожный зуд, уртикарное высыпание и отек тканей. Антигистаминные препараты не являются полноценными антагонистическими гистамину веществами. Они не устраняют действия гистамина на секрецию желудка. Как показали наши исследования желудочной секреции с помощью высоких доз гистамина совместно с антигистаминными препаратами, последние не полностью устраняют его токсическое действие. При более продолжительном применении противогистаминных препаратов организм привыкает к ним, поэтому надо их менять. При соответствующих показаниях лучший терапевтический эффект получается при назначении этих лекарств вместе с глюкокортикоидами, а также с аскорбиновой кислотой. Следует отметить, что в случае значительной поливалентной аллергии как глюкокортикоиды, так и противогистаминные препараты могут стать аллергенами.

Незначительным противогистаминным действием отличаются гепарин, амид никотиновой кислоты, салицилаты, атэбрин, пирогены и др. Положительное влияние оказывают витамины, особенно А и С. Из витаминов группы В наиболее пригодны пиридоксин и цианокобаламин. Что касается тиамина, который раньше часто применяли, следует предупредить, что он обладает высокими антигенными свойствами и сравнительно часто вызывает аллергические осложнения, особенно у лиц, склонных к поливалентной аллергии. Антиаллергическим действием обладает комплексная терапия витаминами и антигистаминными веществами. В течение нескольких лет при моновалентной лекарственной аллергии мы применяем лекарственную смесь следующего состава:

Rp. Novocaini  
Thiaini  $\overline{aa}$  1,0  
Ac. nicotini 0,3  
Riboflavini 0,1  
Dimedroli 0,5  
Aq. destill. ad 50,0  
Sterilis!  
MDS. По 1—2 мл внутримышечно 1 раз в день



Эту смесь можно применять только в тех случаях, когда у больного нет повышенной чувствительности ни к одному из ее ингредиентов. Больные обычно хорошо переносят лечение и чувствуют значительное облегчение.

В последнее время при лечении больных аллергией применяется гистаглобин или гистаглобулин (гистамин, фиксированный на  $\gamma$ -глобулине).

Первым в нашей стране стал применять гистаглобин лабораторного изготовления в 1961 г. Ю. П. Бородин. Препарат готовили следующим образом: в стерильную колбу при соблюдении правил асептики последовательно наливали 6 мл 10% раствора  $\gamma$ -глобулина, 1 мл 0,001% раствора гистамина и 93 мл стерильного физиологического раствора. В 1963 г. автор опубликовал результаты лечения гистаглобином 250 больных с аллергическими заболеваниями, в том числе с аллергией лекарственной природы. Разовая доза гистаглобина была 2 мл, курсовая 8 мл. Препарат вводили через 4 дня, подкожно. Положительный результат лечения был получен у 30—80% больных через 1—3 месяца, причем самый лучший при крапивнице и отеке Квинке, худший при бронхиальной астме. Через 6—18 месяцев у 60—80% больных возник рецидив заболевания, что потребовало повторных курсов лечения гистаглобином. Для профилактики сенсибилизации к  $\gamma$ -глобулину препарат вводили по Безредке.

Позже Ю. П. Бородин (1969) представил результаты лечения гистаглобином 301 больного. Наилучшие результаты наблюдались у больных мигренью (78,8%), вазомоторным ринитом (75%), дерматитами (71,19%) и крапивницей (70%). Таким образом, ремиссия была получена у 63,4% и улучшение у 15,9% больных; стойкая ремиссия — у 34,4%, улучшение — у 20,4% больных. Иногда наступал рецидив аллергических заболеваний через 3—8 месяцев после курса лечения. В этих случаях повторные курсы лечения гистаглобином вновь давали удовлетворительный эффект. Но у ряда больных нейродермитом, экземой, крапивницей и вазомоторным ринитом достичь положительного терапевтического эффекта не удалось. Автор предполагает, что в механизме лечебного действия гистаглобина какое-то значение имеет стимуляция выработки фермента гистаминазы, активность которой при аллергических заболеваниях угнетается.

Гистаглобином, изготовленным в лаборатории по Ю. П. Бородину, Л. Х. Херинг (1967) лечил 76 больных, страдавших бронхиальной астмой, мигренью, хронической крапивницей и другими аллергическими заболеваниями. Курс лечения состоял из 5—6 инъекций по 2 мл гистаглобина через каждые 4—8 дней. В результате у 50% больных состояние значительно улучшилось, однако стойкая ремиссия (на 1—2 года) была отмечена лишь у 18% больных. Повторное лечение гистагло-



бином у большинства больных дало удовлетворительный эффект. При лечении 57 больных профдерматозами, причиной которых были и разные медикаменты, Н. А. Шамардин и Л. Х. Херинг (1967) у 73,8% лечившихся этим препаратом получили хороший терапевтический эффект. II у этих больных повторные курсы лечения гистаглобином давали более стойкие результаты. Наилучшие результаты отмечены при начальных формах дерматитов и самые плохие — при профессиональных экземах, которые проявлялись наряду с астматическим бронхитом. Libonatti с соавторами (1969) в случаях контактного дерматита, экземы, крапивницы, отека Квинке, вазомоторного ринита и бронхиальной астмы назначали смесь  $\gamma$ -глобулина и гистамина (0,5—1 мл через 2 дня) до получения терапевтического эффекта, который был обусловлен появлением антигистаминных антител в крови. Почти все больные выздоравливали или их состояние заметно улучшалось. Н. А. Дубровина и М. Г. Каштанова (1970) применяли гистаглобин для лечения 60 больных бронхиальной астмой. Препарат был выпущен в ампулах, в которых содержалось по 0,3 мг гистамина, 18 мг  $\gamma$ -глобулина и 3 мл 0,9% раствора хлористого натрия, и был назван гистаглобулином. Препарат вводили подкожно по 2—3 мл один раз в день через 2 дня, 5—10 инъекций на курс лечения. В случае необходимости такие курсы повторялись через 1—2 месяца. Только у 10 больных с большими органическими изменениями в легких улучшения не было. Лучший результат получен при сочетании гистаглобина с внутривенным введением 100 мл 1% раствора глюконата кальция.

Гистаглобин, изготовленный по методу Ю. П. Бородина, был применен нами для лечения 50 больных аллергическими заболеваниями, у которых другие медикаменты не дали удовлетворительного лечебного эффекта. Большинство больных лечились амбулаторно в аллергологическом кабинете (Л. С. Япертене). Разовая доза составляла 2 мл гистаглобина подкожно. На курс лечения назначали 4—8 таких инъекций с интервалами от 3 до 7 дней. Лечебный эффект наступил через 2—6 недель; при отсутствии его или иногда с профилактической целью такие курсы гистаглобина повторяли через 1—2 месяца. Мы, как и другие авторы, наилучшие результаты получили при лечении крапивницы и отека Квинке (71%), вазомоторного ринита (55%) и дерматита (50%). В 12 случаях лекарственной аллергии, которая чаще всего также проявлялась крапивницей и вазомоторным ринитом, полный эффект или улучшение достигнуты у 10 больных.

Во время курса лечения гистаглобином не следует применять глюкокортикоиды. Поскольку последние подавляют иммунологические реакции в организме, а тем самым и продукцию антигистаминных антител, их нельзя применять позже



чем через месяц до начала курса лечения гистаглобином. По данным И. М. Митрохиной (1967), эффективность специфической гипосенсибилизации значительно возрастает при сочетании ее с подкожным введением гистаглобина.

Для купирования острых аллергических состояний и анафилактических реакций предложена  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота (Blamoutier, 1967), но пока нет единого мнения об ее эффективности при других видах аллергических реакций.

При сывороточной болезни, крапивнице, ангионевротическом отеке и других аллергических реакциях давно применяются препараты кальция. Они уменьшают проницаемость стенки капилляров, возбуждают при внутривенном введении симпатическую нервную систему и усиливают выделение надпочечниками адреналина (М. Д. Машковский, 1967). В настоящее время при аллергических дерматозах и реакциях типа сывороточной болезни, а также при аллергических заболеваниях верхних дыхательных путей рекомендуются парентеральное и пероральное введение препаратов кальция (Е. Тареев, 1960; В. Бейер, 1968; Б. С. Преображенский с соавторами, 1969; Kleinsorge и Jäger, 1963, и др.). А. Е. Вермель (1966) рекомендует внутривенное введение хлористого кальция при профессиональной бронхиальной астме, а И. Л. Богданов (1967) — при сывороточном анафилактическом шоке. Наш клинический опыт показывает, что в указанных выше случаях препараты кальция часто себя оправдывают, хотя имеются литературные данные о том, что они не влияют ни на какие механизмы аллергических реакций, а иногда при лекарственной аллергии введение хлористого кальция даже вредно и опасно. Только у одной больной мы наблюдали реакцию типа сывороточной болезни, возникшую от внутривенного введения раствора хлорида кальция.

Тканевую и сосудистую проницаемость также уменьшает и отечественный препарат эскуламин.

Важная роль при лечении аллергических заболеваний принадлежит регулированию и подавлению тонуса нервной системы. Поэтому бром, барбитураты, валерьяна и другие препараты группы *pervina*, если они сами не вызывают аллергии, наряду с указанными выше средствами можно применять для подавления аллергических реакций. Для воздействия на центральную и парасимпатическую нервную систему, а также ганглии применяются аминазин, триоксазин, седуксен, резерпин, мепробамат, беллоид и др. При спазмах гладкой мускулатуры бронхов, кишечника и других органов рекомендуются атропаверин, но-шпа и другие спазмолитические средства. Атропин как либератор эндогенного гистамина при аллергии применять не следует. При всех видах аллергии рекомендуется как симптоматическое средство бикарбонат натрия перораль-



но (Honti, 1963). Кроме того, следует использовать средства, способствующие укреплению организма, регулирующие функциональные расстройства нервной системы, предотвращающие анемию, гиповитаминоз, дисфункцию эндокринных желез, расстройства пищеварительного тракта, а также средства против фокальной инфекции.

При назначении лечения необходимо учесть тип аллергических проявлений, который определяется на основании клинических данных и результатов исследования клеточного иммунитета.

В тяжелых случаях необходимо во-время проводить лечение, направленное против опасных осложнений. При падении артериального давления назначают аналептические и адреномиметические средства, при спазмах — спазмолитические, при нарушениях кровообращения — сердечные средства и т. д. Таким образом, при тяжелых аллергических синдромах, кроме антиаллергических средств, применяются многие медикаменты, предназначенные для лечения аналогичных проявлений неаллергической природы. Так, при анафилактическом шоке, кроме антиаллергических средств, показаны эфедрин, мезатон, при аллергической тромбоцитопении — переливание тромбоцитарной массы, при аллергическом агранулоцитозе — пентоксил и т. д.

Сами аллергические реакции ввиду действия реагинов способствуют падению концентрации антигена в организме. В отдельных случаях, особенно при длительном сохранении медикамента в организме, могут быть применены средства, ускоряющие ликвидацию медикамента — аллергена. Таким образом, для лечения пенициллиновой аллергии применяется фермент, получаемый из бактериальной культуры и ускоряющий расщепление пенициллина — пенициллиназа (Minno и Davis, 1957; Zimmermann, 1958; Friedlaender, 1959). Она превращает пенициллин в пенициллиновую кислоту, не обладающую антигенными свойствами. Практически применяется лиофилизированный препарат очищенной пенициллиназы — penitropen, получаемый из культуры *B. cereus*. Его вводят внутримышечно, а при угрожающих состояниях — внутривенно. Повторное введение пенициллиназы возможно через 2 дня. Однократная доза составляет 800 000—1 000 000 ЕД. Инактивирующее действие препарата начинается через полчаса после его введения и продолжается, по данным разных авторов, от 1—3 до 4—6 суток. Таким образом, пенициллиназа почти всегда неэффективна при анафилактическом шоке, который чаще всего начинается через несколько минут после контакта с аллергеном.

Ю. П. Бородин (1968) представил результаты применения пенициллиназы отечественного производства для лечения 59 лиц, чувствительных к пенициллину. Хороший терапевти-



ческий эффект от однократного внутримышечного введения 1 000 000—2 000 000 ЕД пенициллиназы получен через 2—4 дня у 53 больных, особенно при очень высокой степени сенсibilизации к данному антибиотику.

Следует отметить, что эффективность пенициллиназы иногда переоценивается. Как указывают Kleinsorge и Jäger (1963) и др., пенициллиназа рекомендуется и для выявления причины хронической крапивницы. Однако если пенициллиназа не устраняет симптомов крапивницы, то это еще не значит, что нет аллергии к пенициллину. Сенсibilизацию вызывает не сам пенициллин, а продукты его расщепления, образованию которых может способствовать пенициллиназа. Указанный фермент, особенно при повторном введении, может вызвать аллергические реакции, даже анафилактический шок. Это обстоятельство ограничивает широкое применение фермента.

Физиотерапевтическое и курортное лечение. Физиотерапевтические факторы имеют определенное значение в лечении лекарственной аллергии.

Для лечения аллергических ринопатий иногда довольно успешно применяется акупунктура, сущность которой заключается в воздействии на организм различных раздражений, наносимых специальными иглами в строго определенные точки тела. Э. Я. Ицков (1969) этим методом лечил 86 больных хронической аллергической ринопатией.

Как указывает автор, лечение иглоукалыванием состояло из двух курсов; курс лечения включал 10 сеансов, проводившихся ежедневно или через день. Если к 5—6-му сеансу наступало улучшение, то интервалы между последующими сеансами увеличивались до 3—5 дней. Применялся тормозной метод с оставлением игл на 20—40 минут. Нуждающиеся в этом получали 1—2 повторных курса. У большинства больных результаты лечения были хорошими или удовлетворительными.

Для лечения бронхиальной астмы в некоторых случаях также применяются акупунктура или ультразвук. Однако некоторые авторы (А. Сперанский, 1969, и др.) утверждают, что ультразвуковая терапия разных заболеваний резко ограничивается при выраженном аллергическом фоне организма, особенно когда имеются очаги хронической инфекции, склонные к обострению.

Но пока нет единого мнения об эффективности лечения лекарственной аллергии физиотерапевтическими методами. Об этом трудно судить также и потому, что как акупунктура, так и ультразвук применяются только тогда, когда не эффективны другие средства лечения.

В. Л. Эйнис с соавторами (1968) полагают, что гипоксия увеличивает чувствительность тканей к разным неблагоприят-



ным факторам, в том числе и к аллергенам. В условиях гипоксии повышается и выработка аутоантигенов. Некоторые авторы указывают, что противотуберкулезная терапия вызывает аллергические реакции реже, если больные туберкулезом легких больше времени проводят на открытом воздухе, в таких случаях исчезают даже ранее наблюдавшиеся аллергические реакции.

Данных о лечении аллергических заболеваний на курортах сравнительно мало. Teltscharov с соавторами (1966) исследовали сенсibilизированных морских свинок на болгарском климатическом курорте Сандански, где держится сравнительно высокая температура и имеется незначительная влажность. Другая (контрольная) группа морских свинок была оставлена в Софии. После разрешающей инъекции аллергена у всех подопытных животных развился анафилактический шок, который кончился гибелью всех морских свинок контрольной группы. В группе, находившейся в курортных условиях, погибло 58% животных. Таким образом, авторы полагают, что курортные факторы действуют десенсибилизирующе.

Michailov с соавторами (1965) установили в группе из 31 больного нейродермитом, экземой или хронической крапивницей, пробывшей в течение месяца на высокогорном болгарском курорте Сара-Гиолл, расположенном в горах Рила, на высоте 2015 м над уровнем моря, что у 29 больных наступило выздоровление или улучшение состояния. Лечебный эффект был получен, несмотря на дождливую и прохладную погоду. Поскольку курортное лекарственное лечение было безуспешным, можно утверждать, что факторы высокогорных курортов, действуя через центральную и вегетативную нервную систему, нормализуют реактивность организма и десенсибилизируют его.

Michailov и Вегова (1966) исследовали аллергическую реактивность кожи при помощи кожных проб у больных, страдающих разными заболеваниями кожи. Авторы заметили, что в горах Рила, на высоте 2012 м над уровнем моря, раздражительность кожи значительно уменьшилась.

Мы наблюдали нескольких больных с поливалентной крапивницей, у которых аллергические проявления исчезали или уменьшались под действием курортно-морских факторов Балтийского и Черного морей, хотя климатические условия в обоих местах разные. Хотя достигнутый эффект был непостоянным, он оказывал положительное влияние на общую склонность организма к аллергическим реакциям. Рядом авторов доказано, что горный климат положительно влияет и на течение поливалентной бронхиальной астмы у взрослых и детей. Например, В. И. Криворук (1969) представил результаты лечения 223 больных бронхиальной астмой в Эльбрусской участковой больнице на высоте около 2000 м над уровнем моря. Результаты лечения зависели в основном от тяжести болезни и органических изменений в легких; у 44,9% больных результаты лечения в горах без применения медикаментозных препаратов были очень хорошими, у 25,5% при сочетании горно-климатических факторов и лекарств хорошие. Автор отмечает, что эффективность горноклиматического лечения снижается



у больных, которые раньше лечились глюкокортикоидами, особенно перед подъемом в горы.

**Диетическое лечение.** В остром периоде лекарственной аллергии следует значительно уменьшить употребление поваренной соли, избегать экстрактивных веществ, продуктов, содержащих много пуринов, кофе, алкоголя и разных пряностей. Количество жиров не ограничивается, только желательно, чтобы одну треть составляли жиры растительного происхождения.

Полагают, что при лекарственной аллергии в диете должно быть ограничено количество сахара (Ф. К. Иванов, 1967). Об употреблении белков единого мнения нет. Указывается, что при ревматизме аллергические реакции обостряются от углеводов, особенно в тех случаях, когда в рационе не хватает белков. Однако уже давно известно, что многие аллергены состоят из белковых веществ, и продукты неполного расщепления белков вследствие разных расстройств пищеварения попадают в кровь и могут действовать сенсибилизирующе. Поэтому, по нашему мнению, во время острых аллергических реакций следует меньше употреблять белков, особенно животного происхождения.

Пища должна быть богата витаминами, хорошо перевариваться, быть нераздражающей ни в механическом, ни в химическом отношении. Можно употреблять телятину, говядину, творог, простоквашу, сливки, сливочное масло, черствый хлеб, отвары из круп, зеленый горошек, цветную капусту, немного свежих, а также консервированных фруктов.

При лечении глюкокортикоидами, которые часто назначают в остром периоде лекарственной аллергии, больной должен получать достаточное количество полноценных белков, так как они усиленно распадаются, меньше хлоридов и воды и больше солей калия, кальция и магния. Калием богата растительная пища (картофель и овощи), меньше его содержится в мучных продуктах, мясе и молоке. Кальций лучше всего усваивается при употреблении молочных продуктов. Он содержится также в землянике, апельсинах, капусте. Магний организм получает при употреблении зеленых растений, зеленого горошка, овсяной крупы, молока.

**Специфическая и комплексная десенсибилизация (гипосенсибилизация).** Специфическое лечение основывается на нейтрализации специфических антител и подавлении их образования. Дозы десенсибилизирующего лекарства подбирают индивидуально. Лекарство может быть принято внутрь, введено внутрикожно, подкожно или внутримышечно. Специфическая десенсибилизация должна быть начата антигеном такой концентрации, которая не вызывает местной реакции при внутрикожной пробе или вызывает только минимальную реакцию. Дальнейшее увеличение доз



и частота их введения зависят от вызываемых ими местных и общих реакций.

Десенсибилизирующее лекарство принимается с разной частотой: от нескольких раз в неделю до 7 раз в день. Реск с соавторами (1947) курс десенсибилизации начинали с подкожного введения 200 ЕД пенициллина; через 2—4 дня дозу удваивали до 12 000—20 000 ЕД. Siegal (1955) полагает, что пенициллиновую аллергию можно устранить курсом в 20 инъекций, начальная доза которого составляет 10 ЕД, а завершающая 300 000 ЕД антибиотика. Пенициллин вводят 2—3 раза в неделю.

Большинство авторов проводили десенсибилизацию медицинских сестер, которые sensibilizировались при профессиональном контакте. O'Driscoll (1955) страдающую аллергией к пенициллину медицинскую сестру десенсибилизировал 27 введениями его в дельтовидную мышцу, начиная с 200 ЕД, потом ежедневно удваивал дозу, кончая 1 млн. ЕД. Wilson (1958) чувствительных к стрептомицину медицинских сестер десенсибилизировал 29—42-дневным курсом; начальная доза антибиотика составляла 2—10 мкг, а завершающая — 1 г.

Авторы указывают, что при появлении аллергических реакций следует сделать перерыв на несколько дней и назначить антигистаминные препараты. В таких случаях дальнейший курс десенсибилизации возобновляется с уменьшенных доз антибиотика.

Специфическую десенсибилизацию у 38 больных туберкулезом легких, sensibilizированных к антитуберкулезным препаратам, Grzёkowski (1968) начинал следующими дозами: стрептомицин — 0,1 г, ГИНК — 0,05 г, ПАСК — 1 г. Дозы ежедневно постепенно удваивали до достижения терапевтических. Кроме специфической десенсибилизации, 8 больных получили еще кортизонотерапию. В 12 легких случаях аллергии достаточно было на несколько дней отменить аллерген и назначить антигистаминные препараты. У 2 больных с тяжелой формой аллергии десенсибилизация была неудачной, а все остальные больные в дальнейшем лечились бывшим аллергеном без осложнений.

Ю. П. Бородин (1968) разработал комбинированную методику специфической десенсибилизации растворимыми антибиотиками (пенициллин, стрептомицин, тетрациклин). Оспо-прививательным ланцетом осторожно, без повреждения сосудов снимают поверхностный слой эпидермиса кожи площадью в 1 см<sup>2</sup> на внутренней поверхности средней трети предплечья. На этот участок наносят 1—2 капли раствора антибиотика в концентрации 0,5—1 ЕД/мл и держат его первый раз в течение 2—5 минут. Потом экспозицию ежедневно увеличивают на 5 минут до 30 минут. То же повторяют на скарифицированной поверхности кожи. Если больной хорошо переносит



раствор антибиотика при экспозиции 30 минут, 0,02 мл такого же раствора вводят внутрикожно, в случае отсутствия общей реакции на следующий день — 0,1 мл. В последующие дни раствор антибиотика вводят ежедневно подкожно в нижнюю треть плеча в количестве 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 и 1 мл. Постепенно увеличивая, концентрацию антибиотика доводят до 500 000 ЕД. В случае появления общей реакции дозу антибиотика больше не увеличивают или снижают в 10 раз. Десенсибилизация считается успешно законченной, если повторные введения суточных терапевтических доз не сопровождаются какими-либо аллергическими реакциями. Однако для закрепления противоаллергического иммунитета еще несколько раз вводят препарат пролонгированного действия, например бициллин-5 в дозе 300 000 ЕД 2 раза в неделю. Ю. П. Бородин (1969) также считает, что начальные дозы в пределах 20—200—500 ЕД совершенно неприемлемы, поскольку они ведут к резкому обострению основного заболевания при экземе и контактном дерматите, а при остальных аллергических заболеваниях — к анафилактическому шоку.

Мы наблюдали за 31 больным, чувствительным к препаратам пенициллина (бициллина), к стрептомицину и инсулину, у которых была произведена комплексная десенсибилизация, или при слабо выраженных реакциях она иногда наступала произвольно без отмены аллергена. Большинство наших больных составляли медицинские работники, у которых сенсibilизация возникла при профессиональном контакте с лекарствами или при лечении ими.

Все находившиеся под нашим наблюдением 12 больных, чувствительных к стрептомицину, имели профессиональный контакт с аллергеном. Курс десенсибилизации у них начинали с неспецифических средств, подбор которых соответствовал степени сенсibilизации больного, о которой мы судили по анамнезу, объективным данным и результатам кожных проб. При слабо выраженной стрептомициновой аллергии был хороший эффект от димедрола, резерпина, эфедрина и витаминов группы В и С. В других случаях назначали антигистаминные средства, парентерально препараты кальция, а также цианокобаламин. Через 1—3 дня после такой подготовки начинали курс специфической десенсибилизации стрептомицином, первая доза которого была 250 ЕД (мкг) или в случаях более выраженной аллергии 25 ЕД антибиотика. У медицинской сестры, которая реагировала анафилактическим шоком на стрептомициновую кожную пробу, первая десенсибилизирующая доза стрептомицина составила 2 ЕД.

В дальнейшем ежедневно дозы антибиотика удваивали или в случаях более сильно выраженной сенсibilизации еще несколько раз через 2—3 дня повторяли такую же дозу стрептомицина. При появлении аллергической реакции дачу стреп-







ТАБЛИЦА 19

СХЕМЫ КОМПЛЕКСНОЙ ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИИ		Курс десенсибилизации (дни и количество доз)																	
Фамилия больной	Средство десенсибилизации и их дозы																		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Н.	Димедрол — 0,03 г	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2
	Резерпин — 0,125 мг	3	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Эфедрин — 0,025 г	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Витамин В <sub>1</sub> — 1 мл 5% раствора	1	1	1	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Витамин С — 2 мл 5% раствора	1	1	1	1	1	1	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Глюконат кальция—внут- ривенно 10 мл 10% раствора	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Стрептомицин (мг)	—	0,025	—	0,05	—	0,1	—	—	0,2	0,4	0,8	1,5	—	—	—	—	—	—
А.	Димедрол — 0,05 мг	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
	Резерпин — 0,125 мг	1	1	1	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Эфедрин — 0,025 г	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
	Витамин В <sub>1</sub> — 1 мл 5% раствора	1	1	1	1	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Витамин С — 2 мл 5% раствора	1	1	1	1	1	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Стрептомицин (мг)	—	0,025	—	0,025	0,05	0,1	—	0,2	0,3	0,5	1	1	2	2	—	—	—	—



Фамилия больной	Средства десенсибилизации и их дозы	Курс десенсибилизации (дни и количество доз)																					
		19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	
Н.	Димедрол — 0,03 г	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	—	
	Резерпин — 0,125 мг	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	—	
	Эфедрин — 0,025 г	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	—	—	
	Витамин В <sub>1</sub> — 1 мл 5% раствора	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Витамин С — 2 мл 5% раствора	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Глюконат кальция — внутривенно 10 мл 10% раствора	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Стрептомицин (мг)	2	4	—	7,5	15	—	—	7,5	15	—	—	—	15	20	30	—	—	60	120	250	500	

Всего 20 инъекций

А.	Димедрол — 0,05 г	1	1	1	1	1	1	1	1	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Резерпин — 0,125 мг	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Эфедрин — 0,025 г	1	1	1	1	1	1	1	1	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Витамин В <sub>1</sub> — 1 мл 5% раствора	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Витамин С — 2 мл 5% раствора	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Стрептомицин (мг)	4	8	—	15	30	—	60	120	120	—	250	500	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Всего 20 инъекций



(2 раза в день по 0,25 г) вызывали аллергические реакции только в течение первых 5 дней. Потом димедрол и аминазин были сняты, и в дальнейшем в течение 15 дней больная лечилась стрептомицином уже без осложнений.

Другая больная страдала хроническим остеомиелитом и поливалентной лекарственной аллергией. Кроме профессионального контакта с антибиотиками, она еще лечилась пенициллином и стрептомицином, которые вызвали у нее анафилактический шок. Кожные пробы с этими антибиотиками были явно положительными. После 11 инъекций стрептомицина, который вводили в возрастающих дозах, была достигнута средняя лечебная доза — 0,5 г. В дальнейшем стрептомицин вводили в таких дозах внутримышечно ежедневно под прикрытием витаминов и других неспецифических средств. Постепенно уменьшающиеся аллергические реакции исчезли после 22 инъекций стрептомицина, т. е. на 27-й день десенсибилизации. После этого больная получала стрептомицин, без применения других антиаллергических препаратов. Всего больная получила 40 г стрептомицина. Кожная проба со стрептомицином стала отрицательной.

Как видно из приведенных наблюдений, и при хронических инфекционных заболеваниях комплексная десенсибилизация может быть удачной и дать постоянный эффект.

Из 5 лиц, чувствительных к бициллину, были 3 медицинских работника, у которых имелся профессиональный контакт с пенициллином или они лечились этим антибиотиком без осложнений. Все болели ревматизмом, для профилактики рецидивов которого применяли бициллин. Одна больная стала чувствительной к бициллину после непрерывного годичного профилактического курса, остальные десенсибилизировались к этому препарату пенициллина во время первого, второго, третьего или четвертого профилактического курса. Аллергические реакции были более выражены у медицинских работников, что доказывает значение профессионального контакта с аллергеном в сенсibilизации организма.

При десенсибилизации лиц, чувствительных к бициллину, мы придерживались ранее упомянутых правил. Кроме того, учитывая пролонгированное действие препарата, сначала применяли более интенсивный курс неспецифических средств, который продолжался 10—14 дней. Потом начинали курс специфической десенсибилизации индивидуально подобранными дозами бициллина (от 10 до 6000 ЕД), проверив перед этим аллергическую чувствительность кожи. Сенсibilизация была удачной у 2 больных, у одной из них за 18 дней сделано 10, а у другой в течение 32 дней 17 инъекций бициллина. Завершающая доза антибиотика составляла 600 000 ЕД.

Кроме приведенных довольно длительных методов десенсибилизации, имеется метод скорой десенсибилизации. Г. А. Александер (1958) описал больного, для десенсибилизации которого в течение первого дня через каждые 3 часа вводили по 50, на 2-й день по 100 и на 3-й день по 200 ЕД пенициллина. Далее дозу пенициллина ежедневно удваивали до достижения 200 000 ЕД в день. При появлении даже не-



значительных симптомов непереносимости в течение 3 недель дозу не повышали, т. е. применяли те же дозы, которые вызвали аллергическую реакцию. Reisman с соавторами (1962) сообщили о больной, десенсибилизация которой была достигнута в течение 3 часов — через каждые полчаса вводили увеличивающиеся дозы пенициллина под прикрытием адреналина и антигистаминных препаратов.

Методом скорой комплексной десенсибилизации было излечено 4 больных, чувствительных к стрептомицину, пенициллину, инсулину и витамину В<sub>1</sub>.

Приведем случаи удачной десенсибилизации этим методом больных, чувствительных к витамину В<sub>1</sub> и инсулину.

Больная К., 36 лет, ветеринарный врач, страдала хроническим холецистохолангитом и тяжелой формой неврастении. При лечении витамином В<sub>1</sub> появились симптомы обильной крапивницы. Обострения данной реакции провоцировали пивные дрожжи. Скарификационная кожная проба с витамином В<sub>1</sub> положительная (++) . В 1 мм<sup>3</sup> периферической крови лейкоцитов 5400, эозинофилов 150; в гемограмме нейтрофилов 66%, лимфоцитов 23%, моноцитов 11%. Местная лейкоцитарная реакция в пораженных участках кожи: лейкоцитов 4500, эозинофилов 750, в гемограмме базофилов 2%, нейтрофилов 67%, лимфоцитов 26%, моноцитов 5%. Наличие местной лейкопении, эозинопении и базофилии свидетельствует о принадлежности высыпания к аллергическим реакциям замедленного типа. Также установлено, что больную сенсibilизирует даже то количество витамина В<sub>1</sub>, которое с пищей попадает в организм. Поэтому больная только после элиминации из диеты витамина В<sub>1</sub> подвергалась комплексной десенсибилизации, которая была эффективной (табл. 20).

ТАБЛИЦА 20

СХЕМА КОМПЛЕКСНОЙ ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИИ БОЛЬНОЙ К.

Десенсибилизирующие и другие средства	Курс десенсибилизации (дни и дозы)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	разведенный в 19 мл физиологического раствора			разведенный в 9 мл физиологического раствора		разведенный в 4 мл физиологического раствора		неразведенный	
Витамин В <sub>1</sub> — 1 мл	0,1	0,5	0,5	0,1	0,5	0,7	0,5	0,1	0,5
5% раствора	0,2	0,7	0,7	0,2	0,7	0,9	0,7	0,2	—
(вводимый через каждый час)	0,3	0,9	0,9	0,3	0,9	1,1	0,9	0,3	0,7
	0,4	1,1	1,1	0,4	*	1,3	1,1	—	—
	0,5	1,3	1,3	0,5	*	1,5	1,3	0,4	1,0
Глюконат кальция — внутривенно 10 мл 10% раствора	1	1	1	1	1	1	—	—	—
Димедрол — 0,03 г	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Рутин — 0,02	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Эфедрин — 0,025 г	3	3	3	3	3	3	1	1	—
Витамин С — 6 мл 5% раствора	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Элениум — 0,01 г	3	3	3	3	3	3	2	2	2
Апаурин — 0,002 г	2	2	2	2	2	2	—	—	—

\* Препарат не вводили ввиду местной аллергической реакции.



Если при появлении сенсibilизации к пенициллину, стрептомицину или другим лекарствам в большинстве случаев нетрудно отменить лекарство и подобрать другие подходящие медикаменты, то при сахарном диабете отмена инсулина и замена его другим лекарством очень проблематична, а часто бывает невозможной. Это особенно трудно, если сахарным диабетом страдает больной молодого возраста, так как в случае сенсibilизации нечем заменить инсулин. Тогда приходится провести скорую десенсибилизацию больного инсулином или устранить сенсibilизирующие свойства самого препарата. Иногда целесообразен подбор препарата другого видового происхождения, например если аллергические реакции появились от инсулина, изготовленного из поджелудочной железы рогатого скота, следует его заменить инсулином из поджелудочной железы свиньи. Сенсibilизирующие свойства инсулина исчезают при перекристаллизации или денатурации препарата. Замечено, что кипячение флаконов с инсулином в воде в течение 30 минут устраняет сенсibilизирующие свойства гормона, а антидиабетические свойства остаются. Кристаллический инсулин сохраняет активность даже после 3-часового кипячения. Таким инсулином можно лечить 2—3 недели, а потом вернуться к обычным препаратам этого гормона. Денатурации не подлежат препараты инсулина пролонгированного действия.

Приведем пример скорой комплексной десенсибилизации больной, страдающей сахарным диабетом.

Больная Д., 20 лет, студентка, 4/X 1968 г. обратилась с жалобами, характерными для сахарного диабета. Найден сахар в крови — 310 мг%, в моче — 6,7%, а еще через 6 дней появилась кетонурия — ацетона ++++. Больная была госпитализирована. Ежедневно ей вводили 28 (12+16) единиц инсулина. Через 7 дней самочувствие улучшилось, количество сахара в крови уменьшилось до 234 мг%, в моче до 4,4%, исчезла кетонурия. С 18/X 1968 г. больная стала получать инсулин 1 раз в день (по 20 ЕД). 21/X появились зуд и покраснение размером в 5 см<sup>2</sup> на месте введения инсулина, а через день при продолжении лечения инсулином появилась общая аллергическая реакция — зуд и покраснение всей кожи, отек лица, губ, век и обильная крапивница. При исследовании крови лейкоцитов 6200 в 1 мм<sup>3</sup> крови; эозинофилов 1%, палочкоядерных 7%, сегментоядерных 73%, лимфоцитов 13%, моноцитов 6%; РОЭ 13 мм в час.

Выраженный местный лейкоцитоз (10 300 в 1 мм<sup>3</sup> крови) и эозинофилия (284 в 1 мм<sup>3</sup> крови), а также резко положительная проба «кожного окна» с инсулином. Найдено сахара в крови 202 мг%, в моче 6,4%; кетонурии не было.

Несмотря на выраженные острые аллергические явления, немедленно был начат курс комплексной десенсибилизации (табл. 21). Под прикрытием неспецифических гипосенсибилизирующих средств внутримышечно вводились увеличивающиеся дозы разведенного инсулина. Общие явления аллергии прошли через 3 дня, а на 2—3-й день курса скорой десенсибилизации опять появилось покраснение на местах инъекций инсулина.

Местная реакция исчезла через 2 дня. В то же время ввиду недостатка инсулина ухудшилось клиническое течение основного заболевания, появилась кетонурия, которая исчезла, когда больная стала получать достаточные дозы инсулина.



ТАБЛИЦА 21  
СХЕМА СКОРОЙ КОМПЛЕКСНОЙ ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИИ БОЛЬНОЙ Д.

Десенсибилизирующие и другие средства	Курс десенсибилизации (дни и дозы)						
	1	2	3	4	5	6	7
Инсулин (в единицах), вводимый через каж- дые 2 часа	—	0,2	0,8	2,0	6,0	8,0	10,0
	—	0,4	1,2	3,0	6,0	—	—
	—	0,8	1,6	4,0	8,0	12,0	—
	—	—	2,0	6,0	—	—	15,0
Итого . . .		1,4	5,6	15,0	20,0	20,0	25,0
Димедрол — 0,05 г	3	3	3	2	2	2	1
Хлористый кальций — 15 мл 10% раствора	3	3	3	3	2	2	2
Эфедрин — 0,025 г	—	3	3	1	1	—	—
Рутин — 0,04 г	3	3	3	3	3	3	3
Аскорбиновая кислота — 4 мл 5% раствора	1	1	1	1	1	1	1

Таким образом, в течение 4 дней удалось полностью десенсибилизировать больную, которая в дальнейшем лечилась инсулином без осложнений.

Применяются и другие методы скорой десенсибилизации. Dolger (1952) предлагает применять односуточный курс, начиная с 0,1 мл раствора инсулина в разведении 1:1000 и, повышая его дозы через каждые 30 минут, увеличивать и концентрацию гормона (разведение 1:100; 1:10) так, чтобы было возможно сразу ввести 40 единиц неразведенного препарата. Предложено также подавлять аллергическую реакцию внутрикожным введением 0,05 единиц инсулина за 45 минут до введения основной дозы этого гормона; к этому можно добавить антигистаминные препараты.

Удачная скорая десенсибилизация имеет определенное преимущество перед классическим методом. Она укорачивает период лечения, после которого больной может работать по своей профессии или продолжить лечение медикаментом, вызвавшим аллергию. Это всегда очень важно в случае сенсibilизации к стрептомицину и особенно к инсулину. Кроме того, долго затянувшийся курс десенсибилизации малыми дозами антибактериальных препаратов способствует появлению резистентных к этим лекарствам штаммов микробов.

Как мы уже упоминали, при незначительной степени моноалергической сенсibilизации больные иногда десенсибилизировались самопроизвольно, хотя дозы сенсibilизирующего лекарства и не были уменьшены. Однако и в таких случаях



целесообразно одновременно назначать неспецифические антиаллергические средства и внимательно следить, не усиливаются ли аллергические реакции.

Ряд авторов указывает, что специфическая десенсибилизация опасна и часто недостаточно эффективна. Поэтому такой метод десенсибилизации разрешается только в некоторых случаях профессиональной сенсibilизации или тогда, когда другие средства десенсибилизации неэффективны.

Из наблюдавшихся нами больных у 7 были осложнения, которые заставили нас прекратить незаконченный курс десенсибилизации. Стрептомицин вызвал обострение ревматизма и аллергических явлений на местах профессионального контакта с ними, повторный анафилактический шок от 20 ЕД антибиотика и резкие изменения в крови, о которых сказано в соответствующем разделе этой книги. При десенсибилизации чувствительных к бициллину лиц встречались общие анафилактические реакции с незначительными изменениями на месте введения антибиотика. У одной больной появилась своеобразная тяжелая реакция, напоминавшая анафилактический шок, которая сопровождалась повышением артериального давления от 120/70 до 170/100 мм рт. ст. и затяжными психическими расстройствами. У этой и еще у 6 больных, чувствительных к пенициллину (бициллину), специфическая десенсибилизация была невозможной вследствие сильно выраженной и затяжной поливалентной аллергии. Они могли применять только средства неспецифического лечения: преднизолон, хлорид кальция, антигистаминные препараты, салицилаты, резерпин, витамины В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и С, которые только частично уменьшали степень сенсibilизации.

Некоторые неудачи десенсибилизации позволяют нам с определенной точностью решать вопрос о противопоказаниях к десенсибилизации. А. А. Польшер (1961), Gronemeyer (1961), Fuchs (1962) указывают, что она недопустима при остром инфекционно-воспалительном процессе, активной форме туберкулеза легких и очаговой инфекции, при воспалительных заболеваниях, тиреотоксикозе, явных изменениях бронхов и легких, а также в случаях сердечно-сосудистой недостаточности. Ю. П. Сахаров с соавторами (1955) к противопоказаниям добавляет еще активную стадию ревматизма, психические заболевания и декомпенсированный сахарный диабет (кроме случаев специфической десенсибилизации к инсулину).

Мы также заметили, что специфическая десенсибилизация часто была неудачной или она даже ухудшала состояние больного в случаях явно измененной реактивности организма. Эти сдвиги зависят от перенесенной болезни Боткина, хронического воспаления желчных протоков и желудка (особенно в случаях уменьшения свободной соляной кислоты в желудочном соке), активной формы туберкулеза лимфатических узлов, активной формы ревматизма, увеличения функции щитовидной железы и явных неврастенических состояний, а также от поливалентной аллергии, особенно со склонностью к анафилактическим реакциям и шоку. Поэтому при подборе лиц для специфической десенсибилизации надо обязательно



оценить данные факторы. Особенно важно, если наблюдается совокупность нескольких побочных факторов, например тиреотоксикоз, патологические изменения в пищеварительном тракте и поливалентная аллергия. Вместе с тем следует отметить, что лекарственная аллергия чаще встречается у лиц с приведенными изменениями. Может быть поэтому и десенсибилизация сравнительно часто не бывает успешной, особенно при поливалентной лекарственной аллергии.

Из 12 удачно специфически десенсибилизированных нами лиц 4 медицинские сестры в течение 5 лет продолжают работу в профессиональном контакте с бывшим аллергеном — стрептомицином, без аллергических осложнений, а 3 больных лечились этим антибиотиком без осложнений. Две чувствительные к бициллину больные после десенсибилизации применяли его для профилактики рецидивов ревматизма, а одна из них, кроме того, лечилась пенициллином без осложнений. Одна больная продолжает удачно лечиться бывшим аллергеном — инсулином, а другая — витамином В<sub>1</sub>.

Наилучший эффект от лечения получается при комплексной десенсибилизации. Однако в вопросах десенсибилизации есть немало еще не решенных вопросов, встречаются осложнения в виде обострения и углубления аллергических состояний. Поэтому смешанную или специфическую десенсибилизацию следует проводить только в стационарных условиях, где имеются все необходимые средства для борьбы с возможными осложнениями.

#### ПРОФИЛАКТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ АЛЛЕРГИИ

Среди широко распространенных за последнее время аллергических проявлений медикаментозная аллергия занимает одно из основных мест. Нарастание частоты медикаментозной аллергии тесно связано с существенными изменениями образа жизни населения, обуславливающими введение в организм все увеличивающегося количества чужеродных веществ. Широко известна роль медикаментов в этом отношении. Вместе с тем в сенсibilизации организма участвуют также многочисленные чужеродные вещества другого происхождения, что при наличии перекрестных реакций может содействовать развитию лекарственной аллергии.

Профилактика медикаментозной аллергии тесно связана с профилактикой всех аллергических заболеваний, так как сенсibilизация к любым аллергенам увеличивает угрозу медикаментозной аллергии. Борьба за очищение воздуха на улицах, заводах и в квартирах от агрессивных частиц — дело очень большой важности. Развитию сенсibilизации содействуют вакцины, инсектициды, средства дезинфекции, предметы косметики, многочисленные химикаты пищевой промышлен-



ности. Большое количество веществ, отрицательно действующих на сенсibilизацию организма, применяется в пищевой промышленности, особенно консерванты, красители, ароматизаторы, антиокислители, антибиотики, эмульгаторы, сгустители, отбеливатели, нейтрализаторы, стабилизаторы, ферментные препараты, продуцируемые микроорганизмами. Как указывает А. И. Штейнберг на основании данных Mantendam, маргариновые эпидемии, возникшие в Западной Европе в 1961 г., носили резко выраженный аллергический характер, обусловленный наличием в продукте эмульгатора ME-18. По данным Longood в США в пищевом рационе содержится около тысячи посторонних химических веществ. По сообщениям министерства пищевых продуктов и лекарств США, в 1950—1952 гг. насчитывалось 704 таких веществ. При этом только третья часть из них оказалась биологически совершенно безвредной.

Говоря о предупреждении медикаментозной аллергии, необходимо выделить первичную и вторичную профилактику. К первой относятся все меры, направленные против сенсibilизации организма, ко второй — методы предупреждения аллергических проявлений у сенсibilизированных больных. В этой профилактике основное значение имеют устранение контакта с чужеродными веществами, преграждение путей для их внедрения в организм и изменение реактивности организма.

Имеется возможность уменьшения контакта организма с чужеродными веществами. В пищевой промышленности различные химические вещества, обладающие аллергическими свойствами, можно заменить менее опасными. При изготовлении лекарств по возможности необходимо избегать разных примесей, особенно белковой природы, добиваться лучшего очищения препаратов от посторонних веществ, так как иногда возникновение аллергических реакций связано не с основным лекарственным средством, а с посторонними примесями, содержащимися в этих препаратах. Иногда без должной необходимости для уменьшения болей парентерально вводят медикаменты совместно с новокаином, который нередко сенсibilизирует организм и приводит к опасным осложнениям. Новокаин следует применять только с теми лекарствами, которые вызывают труднопереносимые боли.

При лечении разных болезней нужно отказаться от применения медикаментов сомнительной эффективности. Лекарственные вещества должны применяться только при обоснованных показаниях и только в оптимальных дозах. Последний принцип нарушается при назначении слишком высоких доз, при применении нескольких однородно действующих веществ и полипрагмазии, когда применяется лекарство в течение длительного времени. Имеется бесспорная корреля-



ция между величиной дозы и длительностью применения медикамента, с одной стороны, и частотой сенсibilизации — с другой. Особая осторожность нужна при назначении максимальных доз и длительной медикаментозной терапии. Поэтому при хронических инфекционных заболеваниях, очаговой инфекции и длительном употреблении антибактериальных средств у склонных к аллергическим заболеваниям больных применение одного медикамента после соответствующего периода должно чередоваться с назначением другого аналогично действующего препарата. В последнее время все чаще применяется непрерывная или хроническая терапия при ревматизме, недостаточности кровообращения, кардиосклерозе с склонностью к тромбозам, бронхиальной астме, некоторых заболеваниях суставов и др. Такую терапию можно применять осторожно и только при наличии строгих показаний.

Главными путями проникновения аллергенов и микроорганизмов в организм человека являются кожа, дыхательные пути и пищеварительный тракт. Кожа является защитным барьером организма как от бактерий, так и от аллергенов. Одежда в определенной мере также предохраняет от множества аллергенов, однако лицо и руки являются достаточно широкими воротами для их проникновения. Эпидермис способен охранять организм от вредных частиц, однако чрезмерная гигиена кожи, частое мытье рук щеткой и разными антисептическими растворами, при котором удаляются и уничтожаются бактерии, создают в свою очередь условия для проникновения как бактерий, так и других аллергенов, создаются условия для простых химических веществ соединяться с клетками кожи, что обуславливает различные поражения. Необходимо изыскать такие методы мытья рук, чтобы удалялись вредные частицы и не повреждался защитный барьер кожи. Выделяемое кожей сало также относится к средствам самозащиты, поэтому если имеется недостаточность его или если оно чрезмерно удаляется во время мытья, нужно заменить его защитной мазью или пастой. М. М. Желтаков и Б. А. Сомов подчеркивают, что существенным фактором в развитии дерматитов и экземы при контакте с пенициллином являются изменения в результате частого мытья рук и применения щелочных растворов, величины водородного показателя кожи, вызывающее нарушение барьерной функции эпидермиса. Этот фактор следует учитывать при анализе заболеваемости у медицинских работников, хирургов, а также лиц, занятых в производстве пенициллина.

Защитные механизмы дыхательных путей способствуют очищению воздуха от микроорганизмов, аллергенов и других агрессивных частиц. У здорового человека альвеолы бывают стерильными (Müller, 1896; Brumfitt et al., 1957). До них не доходят и аллергены. Поэтому сохранение неповрежден-



ных дыхательных путей и особенно мерцательного эпителия бронхов также предохраняет от аллергических проявлений. Загрязненный воздух, простуда, инфекционные поражения эпителия способствуют развитию аллергических реакций или заболеваний. Риниты, фарингиты, тонзиллиты и бронхиты часто предшествуют аллергическим заболеваниям органов дыхания.

Желудок и вообще пищеварительный тракт в какой-то степени предохраняет от проникновения частиц, способных алергизировать организм. В связи с развитием атрофии слизистой оболочки желудка, а иногда и кишечника или при других поражениях пищеварительного тракта открываются новые пути для внедрения в организм агрессивных частиц извне. Установлено, что медикаментозная аллергия чаще сопутствует гастриту, чем другим заболеваниям. При лекарственной аллергии у многих больных обнаруживается пониженная кислотность или ахлоргидрия. Гастроэнтерит и особенно гастроэнтероколит создают благоприятные условия для проникновения антигенов. При нарушении пищеварения не полностью расщепленные белки всасываются в кровь и действуют как аллергены.

При нарушении оборонительного барьера пищеварительного тракта организм, однако, не остается беззащитным. Ферменты и другие биологически активные вещества крови способны расщеплять и нейтрализовать многие вещества. Особая роль принадлежит печени. Здесь расщепляются чужеродные вещества и образуются ферменты, способные расщепить агрессивные частицы. Видадь назвал расщепление белковых антигенов в печени протеопексисом. Н. А. Кассано указывает, что недостаточность функции печени может способствовать резорбции кишечных аллергенов. Медикаменты, принимаемые парентерально, обходят естественные барьеры и поэтому вызывают побочные явления чаще, чем другие алергизирующие факторы. Все методы лечения и профилактики кожных поражений, катаров верхних дыхательных путей, гастритов, гастроэнтероколитов и заболеваний печени способствуют предохранению организма от алергизации.

В случаях сенсibilизации организма применяется вторичная профилактика, способствующая устранению опасности острых аллергических проявлений. В последнем случае основное значение приобретает своевременная диагностика сенсibilизации. Общеизвестна роль анамнестических данных, которые не всегда говорят о наличии сенсibilизации. Некоторые больные без достаточных оснований считают, что они не переносят тех или иных лекарств. Сейчас, как правило, больным одновременно назначают несколько лекарств. При возникновении побочных явлений трудно определить, какой медикамент вызвал аллергические реакции. Таким образом,



Если не применяются объективные методы исследования, довольно часто наличие сенсibilизации остается неустановленным, что способствует учащению аллергических проявлений. Только широкое использование всех имеющихся методов исследования может устранить опасность неожиданных осложнений.

Необходимо учесть, что часть больных необоснованно считают себя чувствительными к некоторым медикаментам. По нашим данным, они составляют 1,3% всех обследованных больных. Некоторые из них когда-то страдали медикаментозной аллергией, но постепенно самопроизвольно десенсибилизировались. Другие считали, что не переносят каких-то лекарств в связи со случайным совпадением аллергических проявлений или признаков случайного ухудшения с применением какого-либо медикамента. Только объективные методы исследования могут уточнить возможность наличия сенсibilизации. У десенсибилизированных больных лечение препаратами, ранее вызвавшими аллергические осложнения, проводится только в тех случаях, когда нечем их заменить, так как сенсibilизация может повториться. В течение лечения нужно внимательно следить за возможными симптомами аллергии.

Среди диагностических тестов кожные пробы получили широкое распространение, однако они могут вызывать общие реакции. Такие медикаменты, как пенициллин, сыворотки, местноанестезирующие средства, тиамин, йодиды и др., которые способны вызвать анафилактический шок, нужно применять очень осторожно.

Если в анамнезе у больного есть тяжелые аллергические реакции к определенным медикаментам и нет особых показаний, то кожные тесты или введение пробных доз этих лекарств применять не следует. Они могут вызвать острые общие реакции и способствовать усилению чувствительности. Однако осторожность врача должна быть всегда обоснована.

Более 10 лет мы широко применяем диагностические кожные тесты, а иногда и пробные дозы; но ни разу не отмечали смертельного анафилактического шока. Когда мы подозреваем высокую чувствительность, то производим вначале не скарификационную, а капельную пробу.

Есть ложноположительные и ложноотрицательные кожные тесты. Последние в отдельных случаях не дают основания делать вывод о наличии лекарственной аллергии. Возникает необходимость применять пробные дозы, а они могут вызвать серьезные осложнения. По нашему мнению, пробные дозы оправдывают себя, когда больной нуждается в таких жизненно важных медикаментах, чувствительность к которым другими методами уточнить нельзя. Если к пробным дозам



прибегать при отсутствии очень высокой чувствительности, то они не вызывают тяжелых осложнений. Однако пробные дозы в зависимости от медикамента и предполагаемой чувствительности организма должны быть ниже обычных в 3—50 раз (ацетилсалициловой кислоты 0,2 г, бициллина только 10 000—100 000 ЕД).

При сенсibilизации и отсутствии аллергических проявлений возникает вопрос о целесообразности неспецифической десенсибилизации как метода вторичной профилактики. Имеется в виду кортикостероидная терапия, введение антигистаминных средств, витаминов и препаратов кальция и т. д. Кортикостероиды, обладающие сложным действием, при отсутствии аллергических проявлений могут применяться только при достаточно обоснованных показаниях. Что касается антигистаминных препаратов, то у больных, у которых хронически повторяются хотя и незначительные аллергические явления немедленного типа, и в случаях длительного применения часто аллергизирующих средств они могут устранить опасность побочных реакций.

С целью предупреждения медикаментозной аллергии мы назначали 70 больным совместно с бициллином в течение 10 дней каждого месяца противорецидивного лечения ревматизма по 0,03 г 3 раза в день димедрола и 3—4 драже комплекса витаминов А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и С в день. Указанные средства заметно уменьшили частоту бициллиновой аллергии. При наличии неопасных побочных явлений (I степень сенсibilизации) можно применять некоторое время жизненно важные медикаменты под прикрытием антиаллергических средств, в том числе и кортикостероидов. Однако их назначают только в исключительных случаях, при острых заболеваниях, так как до развития чувствительности II степени под прикрытием антиаллергических средств иногда удается вылечить воспаление легких или другое подобное заболевание.

Приведем пример.

Больная Д., 27 лет, поступила 15/I 1965 г. с диагнозом: стафилококковая септикопиемия, множественные гнойники легких, левосторонний гнойный плеврит. Заболела после родов, состояние очень тяжелое, температура выше 39°. Лабораторные данные при поступлении: гемоглобин 11 мг%, лейкоцитов 15 200; РОЭ 62 мм в час; в мокроте и плевральном пунктате обнаружен золотистый стафилококк, в моче следы белка, в осадке 65—75 лейкоцитов и 15—25 эритроцитов в поле зрения.

В связи с повышенной (II степень) чувствительностью больной к пенициллину и стрептомицину можно было применять лишь другие антибиотики, однако при их назначении обнаружена сенсibilизация I степени. Ввиду того что эти антибиотики нельзя было заменить иными препаратами, лечение продолжали под прикрытием антиаллергических средств. Больная получила 32 г олеандомицина, 49 г олететрина, 18 г мономицина, 150 ЕД АКГГ и 140 мг преднизолона, а кроме того, этазол, антигистаминные препараты, витамины и др. Через 3 месяца (15/IV) больная выписалась в хорошем состоянии.



Вторичную профилактику антиаллергическими медикаментами целесообразно проводить только при необходимости применять лечение средствами, угрожающими опасностью побочных явлений. Если такой необходимости нет, лучше воздержаться от вторичной профилактики кортикостероидами и антигистаминными препаратами, так как чувствительность организма при длительном отсутствии контакта с соответствующими видами аллергенов может постепенно самопроизвольно понижаться.

В профилактике аллергических реакций у сенсibilизированных лиц основное значение имеет устранение контакта с медикаментами — антигенами. Необходимо учитывать возможность непредвиденных контактов с аллергенами. Медикаментозные аллергены можно получить с мясом или с молоком животных, которые получали соответствующие медикаменты. Поэтому целесообразно не менее чем в течение одной недели до забоя животных прекратить дачу им антибиотиков. Для получения яиц, пригодных для употребления в пищу, этот период должен быть еще длительнее. Антибиотики могут попасть в организм человека также с медицинскими инструментами. Поэтому для уменьшения возможности контакта с антибиотиками необходимо для введения каждого из них применять отдельные инструменты: стерилизатор, шприцы, иглы и пинцеты. Это предохраняет остальные шприцы от загрязнения антибиотиками и пользующийся ими медицинский персонал и больные реже будут встречаться с наиболее часто вызывающими сенсibilизацию лекарствами. При пользовании шприцами, загрязненными аллергизирующим лекарством, у сенсibilизированных больных могут развиваться сильные аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. Для введения антибиотиков должны употребляться только доброкачественные шприцы и хорошо фиксированные иглы; этим можно избежать попадания аллергизирующих растворов на кожу, одежду и в окружающую среду. Шприцы для введения антибиотиков обязательно стерилизовать в отдельных, хорошо проветриваемых помещениях. Употреблять только хорошо промытые водой инструменты. При ингаляции антибиотиков следует употреблять для каждого антибиотика отдельные стаканы и накопники. Такие ингаляции проводят в отдельных, хорошо проветриваемых помещениях. Проведение этой процедуры в коридоре или в палатах способствует распространению аэрозоля антибиотика в помещениях больницы и увеличивает возможность сенсibilизации персонала и больных.

Для уменьшения опасности профессиональной сенсibilизации рекомендуется при работе с антибиотиками или другими сенсibilизирующими лекарствами применять резиновые перчатки, марлевые маски и защитные очки. Следует избе-



гать повреждений кожи во время работы. Недопустимо попадание растворов антибиотиков в раны и ссадины.

Лицам, страдающим аллергическими заболеваниями и с нарушениями нейро-эндокринной системы, печени, желчных путей и пищеварительного тракта, не рекомендуется работа, требующая длительного контакта с медикаментами.

В случаях моновалентной сенсibilизации, если имеется возможность избежать контакта с данным медикаментом, опасность рецидивов практически отсутствует. Однако сенсibilизация такими препаратами, как инсулин, у больных сахарным диабетом требует неотложного лечения. Следует применять самое активное лечение сенсibilизации к медикаментам. Применяются соответствующие методы специфической и неспецифической десенсibilизации. При тяжелой поливалентной сенсibilизации, при контакте с аллергеном применяется десенсibilизирующее лечение даже в случаях временного отсутствия аллергических проявлений.

Моновалентная сенсibilизация способствует развитию поливалентной. Поэтому в таких случаях необходима особая осторожность при назначении лекарств, обладающих особенно сильными антигенными свойствами. Фармакотерапия по возможности заменяется другими методами лечения: бальнеотерапией, лечебной физкультурой, физиотерапией и особенно психотерапией. Так как средства неспецифической десенсibilизации при более продолжительном применении сами могут стать причиной новых аллергических проявлений, в борьбе с лекарственной аллергией особое значение приобретают немедикаментозные методы профилактики. На сенсibilизацию организма влияют многочисленные неспецифические факторы. Радиоактивные вещества, очаги хронической инфекции, интоксикация, ультрафиолетовые лучи, простуда увеличивают чувствительность организма. Вполне естественно, что существуют и такие факторы, которые действуют десенсibilизирующе. Например, бывшие положительные диагностические кожные пробы после инфекционных болезней нередко становятся отрицательными. Указанные данные и наши клинические наблюдения свидетельствуют о том, что лихорадка иногда может понижать чувствительность организма. Среди немедикаментозных десенсibilизирующих факторов необходимо указать на закаливание организма физиотерапевтическими средствами и особенно физкультурой. Для снижения чувствительности особое значение имеет исключение возможного контакта не только со специфическими аллергенами, но и с теми неспецифическими факторами окружающей среды, которые усиливают сенсibilизацию. Устранение инфекционных очагов, соблюдение необходимого режима работы и отдыха, избегание простуды, инсоляции имеют в этом отношении немалое значение.



## АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

### ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

#### КРАПИВНИЦА И АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК КВИНКЕ

Крапивница — один из наиболее часто встречающихся симптомов лекарственной аллергии. Она может быть единственным признаком этой болезни, но чаще сочетается с другими аллергическими реакциями кожи и других органов. Крапивница чаще встречается у женщин; по нашим данным, у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин.

Причиной лекарственной крапивницы чаще всего бывает пенициллин. Реже ее вызывали стрептомицин, антибиотики широкого спектра действия, салицилаты и другие лекарства, особенно если они применялись перорально или парентерально. Markov с соавторами (1962) сообщают о случае, когда у больной от внушения появилась и исчезла острая крапивница. Ряд других авторов (А. И. Картамышев, 1947; Hesse, 1959) тоже отзываются положительно о психотерапии при крапивнице разного происхождения. Это еще раз указывает на активное участие нервной системы в развитии аллергических реакций.

Уртикарные элементы появляются на разных местах тела, чаще всего на коже конечностей, груди, живота и поясницы. Цвет высыпаний розовый или белый. Их величина от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре. Они бывают рассеянными или сливаются, образуя группы разной величины и формы (рис. 16). Максимальной интенсивности реакция достигает через 5—10 минут. Высыпания появляются через 5 минут после приема дозы лекарства при повторном курсе или на 7—9—12-й, или даже на 30—50-й день лечения, если больной раньше этим лекарством не лечился.

При острой реакции уртикарные элементы держатся от одного часа до 5—6 суток и даже больше и исчезают, не



оставляя следа. Хроническая лекарственная крапивница держится месяцами и даже годами, рецидивирова даже после устранения причины. Поддерживать ее могут совсем ничтожные количества аллергена.

Аналогичные уртикарные реакции иногда появляются и на слизистых оболочках, в результате чего нарушается функция соответствующих органов и систем — появляются кашель,

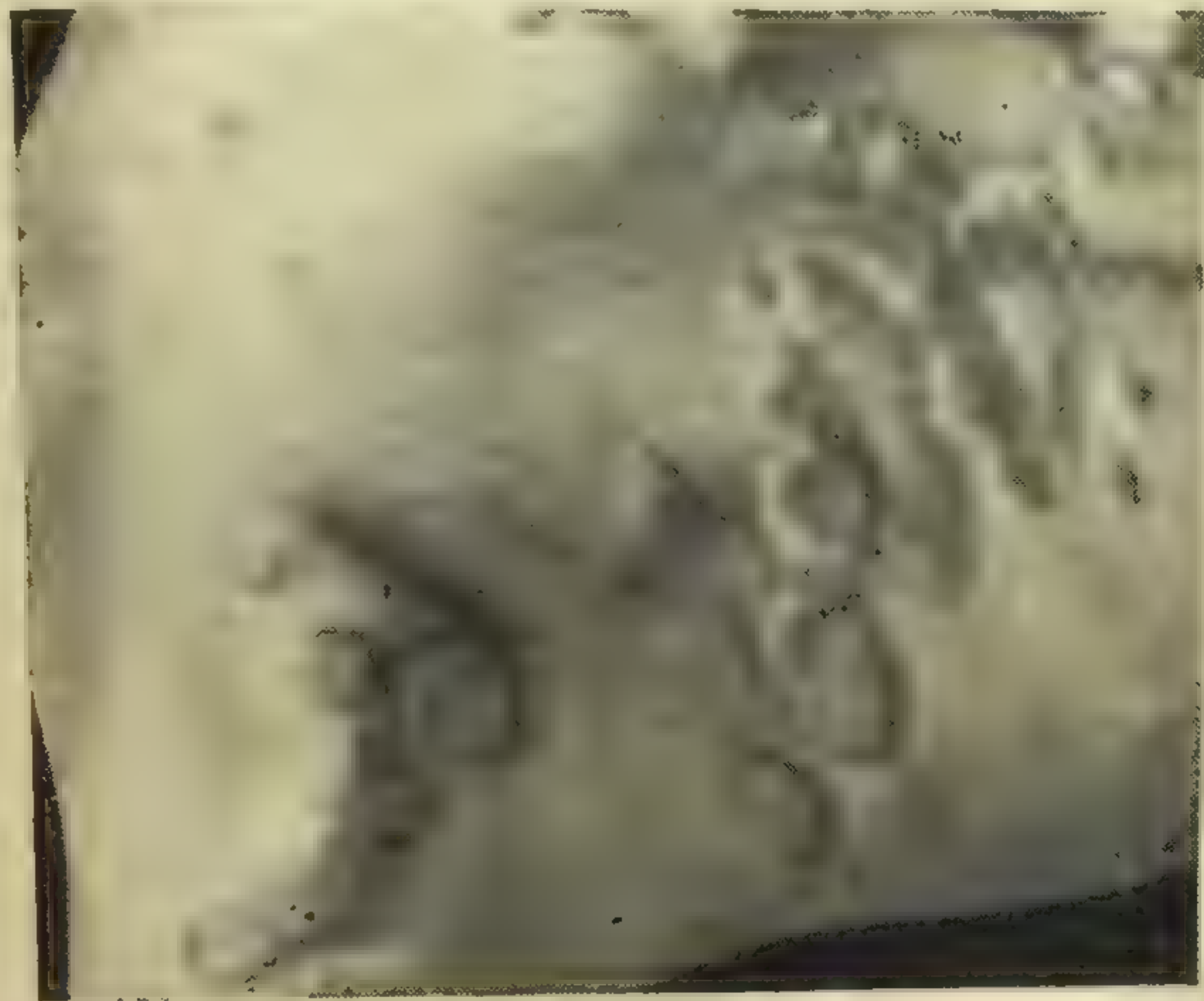


Рис. 16. Крапивница при аллергии к пенициллину (по Alrag с соавт.).

одышка, асфиксия, рвота, понос, кишечная непроходимость и т. п. Подробнее об этих проявлениях будет сказано в соответствующих разделах.

Надо отметить своеобразную форму крапивницы — *urticaria factitia* (аутографизм, уртикарный дермографизм), которую вызывает давление на кожу острым предметом. Появляющаяся папула по своей форме напоминает травмирующий кожу предмет. Чувствительность кожи к механическому давлению, по-видимому, появляется при общей склонности организма к сенсibilизации, вызываемой разными аллергенами, если она находилась даже в латентной фазе.

Хотя сама уртикарная сыпь обычно не представляет серьезного аллергического проявления, однако она может указать на возможность в будущем анафилактических реакций.

Гигантская крапивница, или ангионевротический отек Квинке, нередко встречается наряду с уртикарной или другими симптомами аллергии, а иногда явля-



ется единственным ее симптомом. Ее могут вызвать разные аллергены — лекарства, пищевые продукты, бактерии, органическая пыль и косметические средства. Согласно литературным данным, в настоящее время чаще всего причиной отека Квинке являются антибактериальные препараты. Welch с соавторами (1959) сообщили, что из 1358 больных крапивницей и ангионевротическим отеком, вызванных антибиотиками, у 1124 причиной их был пенициллин и у 85 пенициллин и стрептомицин, в остальных случаях — тетрациклин, эритромицин и другие антибиотики. По нашим данным, среди 32 случаев ангионевротического отека у 15 больных причиной его был пенициллин, у 5 пенициллин и стрептомицин, у 6 стрептомицин, у 2 бутадилон, у остальных 4 бенимицин, сульфадимезин, риванол и левомецитин с тетрациклином.

Приведем одно наше наблюдение.

Больная С., 17 лет, работница, получила небольшое ранение указательного пальца левой руки. Рана была обработана йодной настойкой и стрептоцидом. Через несколько дней, 2/XII 1968 г., 4 часа спустя после промывания раны раствором риванола в амбулатории появились отек лица, губ, области бровей и век (рис. 17), обильная зудящая уртикарная сыпь и тахикардия; артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Больная доставлена в больницу, где она получила внутривенно преднизолон (30 мг) и раствор хлористого кальция, а внутримышечно — супрастин (по 1 мл 2 раза в день) и гидрокортизон (по 50 мг 4 раза в день).

В периферической крови: лейкоцитов 11 200 в 1 мм<sup>3</sup> крови, эозинофилов 178, базофилов (—), нейтрофилов 67%, лимфоцитов 28%, моноцитов 4%. Местная лейкоцитарная реакция в пораженных участках кожи: лейкоцитов 20 800 в 1 мм<sup>3</sup> крови, эозинофилов 946, нейтрофилов 72%, лимфоцитов 24%, моноцитов 4%, т. е. местный лейкоцитоз, местная эозинофилия и местная базопечия.

Ангионевротический отек чаще встречается у людей молодого возраста. Он развивается в коже, под кожей или в слизистых оболочках, образуя строго очерченные элементы, величина которых достигает нескольких сантиметров в диаметре. Консистенция их твердая, цвет кожи розовый, иногда бледный или нормальный. Больной чувствует напряжение кожи, реже зуд и боль. Излюбленной локализацией отека является лицо, особенно область век, бровей и губ. Реже он появляется на лбу, кистях рук, животе и половых органах. Иногда отмечается симметричность локализации отека Квинке.

Ангионевротический отек, как и крапивница, иногда появляется и на слизистых оболочках внутренних органов, нарушает их функцию и изменяет морфологию. В зависимости от локализации отека появляются разные нарушения: затруднение дыхания вплоть до асфиксии, дизурия, симптомы острого гастроэнтерита, аппендицита, непроходимости кишечника и лабиринтита с синдромом Меньера. В патологический процесс могут вовлекаться мозговые оболочки, может развиваться отек надкостницы и сухожильных влагалищ





Рис. 17. Ангионевротический отек у больной С. при аллергии к риванолу. Вид до времени острой аллергической реакции (а) и после затихания симптомов аллергии (б).



(О. К. Шапошников, 1962). Ангионевротический отек склонен к рецидивам, для него характерно свойство фиксации. Продолжается он от нескольких часов до нескольких суток и исчезает бесследно. Иногда отек приобретает хроническое течение и продолжается месяцами.

### УЗЛОВАТАЯ

### И МНОГОФОРМНАЯ ЭКССУДАТИВНАЯ ЭРИТЕМА.

Узловатая и многоформная экссудативная эритема составляет 11—12% всех аллергических проявлений в коже. Причиной этих реакций часто бывают сульфаниламидные препараты, реже — салицилаты, бромиды и антибиотики. Среди наших больных такой причиной чаще всего были сульфаниламидные препараты, из антибиотиков — пенициллин и тетрациклин.

Узловатая эритема обычно развивается в первые дни лечения или на 1—2-й неделе. Основная локализация узловатой эритемы — конечности, особенно дистальные их части, лицо и лоб. Они рассеиваются по одиночке или появляются группами. Диаметр элементов высыпания 0,5—3 см и больше, цвет — от красновато-синего до желтовато-коричневого. На месте высыпаний больной чувствует боль, жжение, иногда зуд или ничего не ощущает. Там же пальпируется ограниченное утолщение, возвышающееся над поверхностью кожи.

Поскольку такие же изменения вызывают ревматизм, туберкулез и другие инфекционные заболевания, некоторые авторы довольно осторожно причисляют ее к аллергическим реакциям медикаментозного происхождения. Даже существует мнение, что лекарства только провоцируют эту реакцию, которая в сущности является результатом микробной сенсибилизации. Однако Erdmann (1961), наблюдавший эритемные реакции у детей, у которых туберкулиновые пробы были отрицательными, опровергал мнение, что узловатая эритема может появиться только при инфекционной аллергии.

После удаления причины нодозная эритема обычно исчезает через 4—5 дней, в некоторых случаях даже через месяц, оставляя слабо выраженную пигментацию и шелушение эпидермиса. При повторном попадании аллергена в организм эритема возобновляется с разной интенсивностью, однако фиксационные свойства у нее не выражены.

Приводим собственное наблюдение.

Больная М., 62 лет, болела инфарктом миокарда, который осложнился бронхопневмонией, в связи с чем с 1/II 1967 г. получала пенициллин (150 000 ЕД) 6 раз в сутки и через 12 дней — норсульфазол (1 г 4 раза в день). Несмотря на лечение, состояние больной ухудшилось, температура достигла 39°, появилось местное покраснение в местах инъекций пенициллина, а на дистальных частях конечностей — красные, инфильтрирован-



ные, слабо зудящие пятна диаметром 0,5—3 см. Через несколько дней эритема распространилась на лицо и грудь, в общей периферической крови наблюдалась тромбоцитопения. Положительная внутрикожная проба с 500 ЕД пенициллина сопровождалась симметричным покраснением и зудом на другой руке. 18/II лечение пенициллином и норсульфазолом было отменено. Через 4 дня вся аллергическая кожная сыпь исчезла, оставив после себя коричневую пигментацию.

Интересно отметить, что через 8 лет этой больной опять был назначен норсульфазол, от которого на 2-й день лечения снова появилась острая аллергическая реакция с элементами узловатой эритемы.

Многоформная экссудативная эритема (рис. 18) локализуется на тех же местах, где и узловатая, но иногда появляется и на туловище и ладонях (см. рис. 20). Папулезные элементы, 0,3—1 см и больше в диаметре, красного цвета, через 3—4 дня сливаются, образуя гирлянды и разные другие фигуры. Центральная зона папулы впадает, и там иногда появляется новый узелок, который образует кольцевидную фигуру. При более выраженной экссудации на фоне папулезного высыпания появляются везикулы разной величины с жидким содержимым. Чаще всего они появляются на ладонях, подошвах и кистях рук. Иногда эритема имеет геморрагический характер. На местах кожной реакции больной обычно ничего не чувствует или реже бывает выраженный сильный зуд.

Многоформная эритема может дать повреждение губ и слизистой оболочки полости рта. Губы опухают. На пораженных местах появляются везикулы, которые скоро лопаются и на их месте образуются кровоточащие эрозии.

Таким образом, во время эритематозной аллергической реакции кожи может наблюдаться сочетание разных аллергических высыпаний: пятна, папулы, узелки, везикулы с серозным или геморрагическим содержимым и эрозии.



Рис. 18. Многоформная экссудативная эритема в области предплечья у больной К. при аллергии к пенициллину.



## ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

При лекарственной аллергии кровотечения в кожу и слизистые оболочки могут вызвать две причины: увеличенная проницаемость капиллярной стенки и выраженная тромбоцитопения. Причиной капиллярной пурпуры является аллергический васкулит, при котором появляются мелкие, точечные кровоизлияния — петехии. Существует и другое мнение (Lindemayr, 1963), что в начале капиллярной пурпуры морфологических изменений не бывает, а воспаление (*vasculitis haemorrhagica*) появляется позже как вторичная реакция.

В последние годы капиллярную пурпуру чаще вызывают антибиотики, хотя раньше на первом месте указывались препараты золота и барбитураты. Может быть, в данном случае важно и то, что препараты золота сейчас относительно редко применяются в медицине, а лечение антибиотиками ежегодно увеличивается.

Среди наблюдавшихся нами 15 больных, страдавших коллагенозами, почечнокаменной болезнью, гриппом и туберкулезом, причиной пурпуры были пенициллин-бициллин, стрептомицин и реже синтомицин и тетрациклин. Число тромбоцитов у них было нормальным или уменьшенным, однако оно не снижалось до порога тромбоцитопенического кровотечения.

Чаще всего эти петехии располагаются симметрично на разгибательных поверхностях конечностей, а иногда в области груди, поясницы и лица. В легких случаях они бывают мало заметны, единичны, а в тяжелых — обильны, образуют кровоизлияния разной величины; возможны и некротические очаги. Петехиальные кровоизлияния в кожу или слизистые оболочки желудка и кишечника (*purpura abdominalis*), а также в легкие, почки и другие органы обычно сочетаются с другими аллергическими кожными проявлениями (эритемой, крапивницей и др.), артралгией, лихорадкой, однако иногда она может быть и единственным синдромом лекарственной аллергии (Г. Л. Александер, 1958). У 2 наших больных после пенициллиновой пурпуры последовал эпидермальный некролиз.

После устранения причины петехии держатся от 3—5 дней до 1—2 недель, а потом исчезают, иногда оставляя после себя пигментированные пятнышки.

### ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ (СИНДРОМ ЛАПЕЛЛА)

Ввиду того что в начале заболевания прежде всего обращают на себя внимание обширные изменения кожи, диагноз обычно ставился дерматологами. Раньше заболевание называлось комбусциформным пемфигоидным дерматозом,



а в 1956 г. Lyell назвал его *necrolysis epidermalis toxica*. В работах, опубликованных позже (Coricciati, Friggeri, 1962; Л. Попов, 1963; Lebioda с соавторами, 1963; Landes, Dathe, 1964; П. Попхристов, 1963; Л. Браверманас и Н. Новикова, 1964; А. А. Каламкарян, 1965; А. Л. Машкиллейсон и Е. И. Пискунова, 1965; Heil и Niebauer, 1964; М. А. Гофман и А. В. Шлычков, 1968), он называется по-разному — *epidermolysis necroticans combustiformis*, *epidermolysis acuta toxica*, *collagenosis medicamentosa acuta*, синдром Лайелла и т. д. Несмотря на то, что название болезни отражает только кожные изменения, в сущности это очень тяжелое заболевание, при котором серьезно повреждается ряд внутренних органов. Смертность наблюдается в 30—50% случаев.

Аллергическая реакция типа эпидермального некролиза встречается в разном возрасте, даже у новорожденных. Она начинается продромальными явлениями: рвотой, поносом, высокой температурой. Уже с самого начала заболевание приобретает тяжелое течение.

Вскоре присоединяются различные кожные изменения: эритема, сыпь петехиального и морбиллиформного типа. На фоне пятен красного цвета появляются скоро увеличивающиеся мягкие пузыри ве-

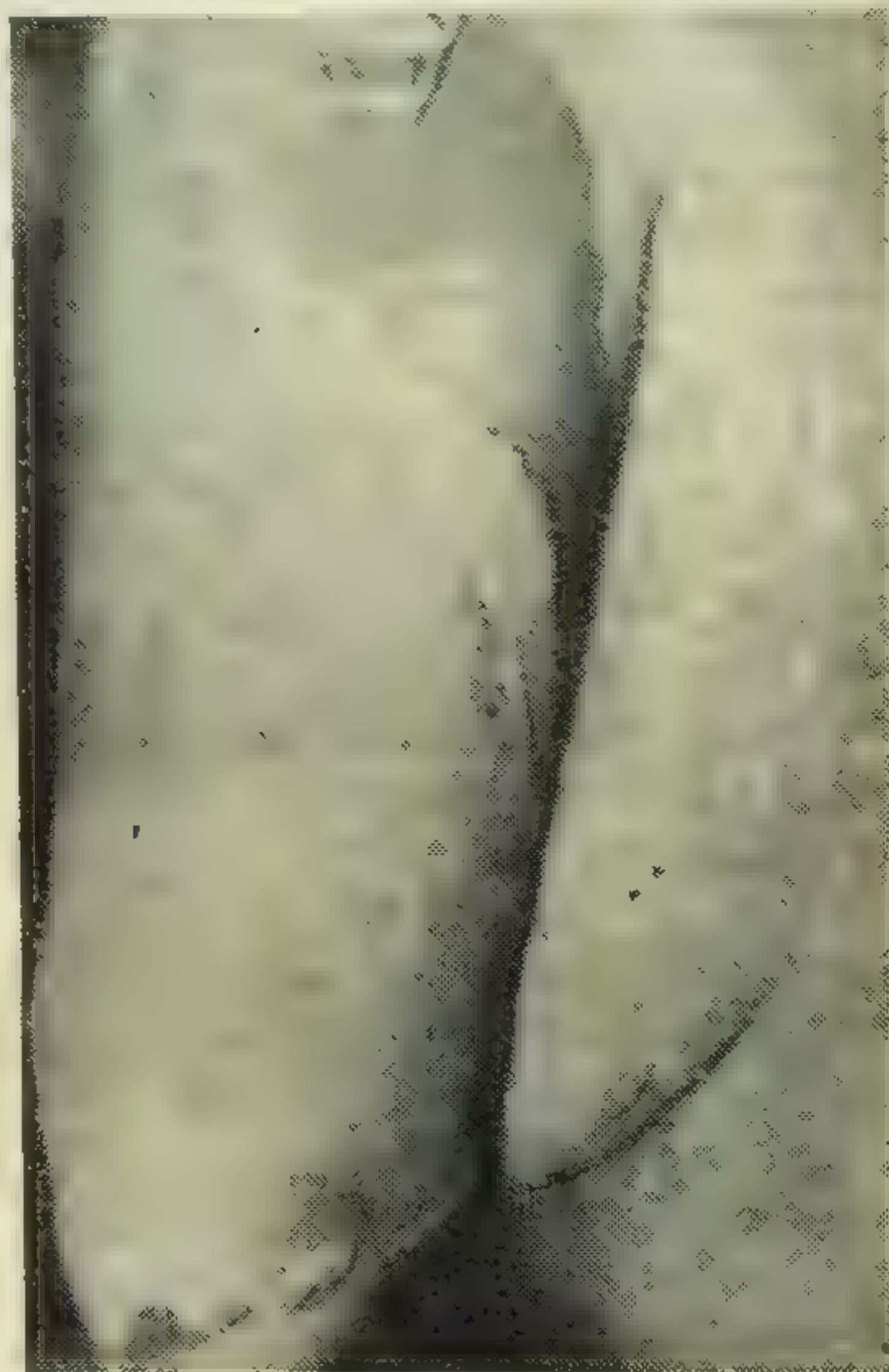


Рис. 19. Эпидермолиз в области предплечья (по Höfs).

личной от горошины до детской головки, наполненные серозным содержимым; они легко лопаются, а эпидермис слущивается. Даже в тех случаях, когда отсутствуют пузыри, эпидермальный слой отслаивается от малейшего давления — положительный симптом Никольского (рис. 19). При осмотре картина напоминает диффузный ожог II степени. Особенно глубоки изменения вокруг естественных отверстий тела. Пузыри и эрозии появляются также на конъюнктиве, слизистых оболочках ротовой полости, пищеварительного тракта и половых органов, поэтому больной не может открыть глаза, рот, принимать пищу и осуществлять другие физиологические функции. Аллопецию и отделение ногтевых пластинок при хорошем са-



мочувствии больного, после того, как исчезли основные симптомы болезни, наблюдали М. А. Гофман и А. В. Шлычков (1968).

Среди повреждений других органов отмечаются острый гломерулонефрит, гепатит, пневмония и отек легких, абсцесс головного мозга и селезенки, перфорация кишечника и сердечно-сосудистая недостаточность. В крови лейкоцитоз или лейкопения, ускоренная РОЭ и увеличен процент  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов. Кроме того, иногда в крови обнаруживаются LE-клетки (Reichenberger, 1965). Больные погибают в состоянии тяжелой комы.

В случаях выздоровления подобная аллергическая реакция иногда повторяется несколько раз в течение одного или нескольких лет. М. А. Гофман и А. В. Шлычков (1968) наблюдали на протяжении 14 лет 6 раз рецидивирующий некротический эксфолиативный дерматит, причиной рецидива которого были сульфаниламидные препараты и другие медикаменты, а в одном случае пищевая интоксикация.

После выздоровления, как и после некоторых других аллергических реакций кожи, изменения не остаются, хотя на местах глубокого эпидермолиза, как и после ожога, иногда образуются множественные келоиды (Höfs, 1966).

Раньше причиной эксфолиативного дерматита и эпидермального некролиза чаще всего считали соли тяжелых металлов, акрихин и барбитураты, а в последнее время в медицинской периодической литературе, почти как правило, описываются случаи, вызванные антибактериальными и антиревматическими препаратами.

Мы наблюдали 3 больных, у которых причиной синдрома Лайелла были также антибактериальные препараты: один больной до этого лечился сульфадимезином и биомицином, другой — пенициллином, третья больная лечилась шестью антибиотиками. Ни один из наших больных раньше антибактериальных препаратов не применял.

Приведем пример.

Больной Ю., 45 лет, рабочий, 22/X 1964 г. заболел гриппом и стал лечиться сульфадимезином (1 г 4 раза в день) и биомицином. Через 3 дня температура поднялась до 40°, на ногах и лице появились крупные пузыри и кровоизлияния. Лейкоцитоз — 27 000 в 1 мм<sup>3</sup> крови. Больной был госпитализирован с подозрением на сепсис, однако в стационаре была установлена *erythema exsudativum multiforme vesiculosum et haemorrhagicum* и назначено лечение пенициллином (100 000 ЕД 6 раз в день). Однако состояние больного все ухудшалось — температура держалась до 39°, сыпь распространилась шире, пузыри лопались и кровоточили. К пенициллинотерапии было еще добавлено лечение стрептомицином (0,5 г 2 раза в день). 13/XI были отменены пенициллин и стрептомицин, а назначены биомицин (0,2 г 4 раза в день), АКТГ (10 ЕД 2 раза в день) и преднизолон (25 мг в день). Состояние несколько улучшилось. На следующий день больной был оперирован по поводу острого живота. Установлено прободение тонкой кишки и диффузный перитонит и снова назначен пенициллин (600 000 ЕД).



стрептомицин (0,5 г) и преднизолон (25 мг), а в брюшную полость было однократно введено 0,5 г стрептомицина и 200 000 ЕД пенициллина. После кратковременного улучшения 15/XI больной умер.

Во время аутопсии (прозектор Р. Буткус) установлено: около губ и носа некротические очаги, покрытые корками коричневого цвета, ушные раковины изъязвлены до хряща. На коже конечностей и половых органов множественные пузыри до 3 см в диаметре, заполненные геморрагическим содержимым или вскрывшиеся и образовавшие на их месте эрозии. Слизистая оболочка ротовой полости, особенно в области миндалин, голосовые связки и слизистая оболочка гортани изъязвлены. Двусторонняя серозно-лейкоцитарная пневмония и дистрофия миокарда. Слизистая оболочка пищевода и желудка без изменений. В слизистой оболочке тонкого и толстого кишечника множественные, неглубокие, 1—3 см в диаметре язвы без выраженной воспалительной реакции окружающих тканей. На месте бывшей перфорации стенки кишки швы разошлись, в брюшной полости серозно-фибринозный экссудат с обильной примесью фекальных масс. В печени и почках дистрофические изменения. Характерных для коллагенозов изменений не обнаружено.

У 2 больных аллергическая эксфолиативная реакция появилась через 3—4 дня, а у одной больной — даже через 4 недели от начала лечения антибактериальными препаратами. Из 3 наблюдавшихся нами больных в живых остался только один, что еще раз подтверждает мнение других авторов о высокой летальности при этом аллергическом заболевании.

### ФИКСИРОВАННЫЕ ДЕРМАТИТЫ

После устранения причины, вызвавшей сенсibilизацию, аллергические реакции обычно исчезают как будто бесследно. Однако при повторном контакте с аллергеном они возникают вновь. Если после повторного приема рег. ос. лекарства—аллергена раньше ими вызванные соответствующие изменения повторяются на тех же, строго ограниченных местах, они называются фиксированными экзантемами. Вызванные разными лекарствами, они могут характеризоваться наличием пятен, везикул и других элементов аллергической сыпи. В последнее десятилетие чаще встречаются сульфаниламидные фиксированные эритемы на коже и слизистых оболочках (Г. М. Яхнин, 1955; И. И. Копзон и К. А. Орлова, 1956). Они появляются на слизистой оболочке полости рта, языке, а иногда и на слизистой оболочке полового члена. А. Н. Аравийский и Л. М. Брагина (1953) описали 12 больных, у которых сульфаниламидные фиксированные эритемы появились в форме пемфигоидных элементов величиной от горошины до вишни, одновременно появлялся зуд, а позже — сильная боль. В содержимом пузырей обнаруживалась эозинофилия. Эти больные часто не переносили также препаратов йода. Обычно какое-нибудь одно лекарство или по принципу перекрестных реакций несколько разных препаратов могут вызвать одинаковые фиксированные экзантемы. Фенолфталеин, антипирин и висмут (Г. А. Александер, 1958) вызвали



сыпь типа сальварсанного дерматита. Мы наблюдали больного, у которого фиксированный дерматит развился на ладонях при приеме сульфаниламидных препаратов и новокаина. У другого больного причиной фиксированных экзантем были лекарства и алиментарные аллергены (рис. 20). После острых явлений, которые держатся от 3 до 10 дней, на местах эритемы остается синевато-коричневая пигментация, которая сохраняется продолжительное время и считается патогномонич-



Рис. 20. Симметричные фиксированные экзантемы у больного С. при поливалентной сенсибилизации.

ным для этого дерматита симптомом. На тех местах обычно повторно появляются ранее наблюдавшиеся элементы аллергической сыпи.

Другие аллергические экзантемы — крупные и мелкие пятна (скарлатинообразные или коревидные), папулы, везикулы и крупные пузыри, заполненные серозным, гнойным или геморрагическим экссудатом, и т. п. Сыпь может быть монотипная, состоящая из одних элементов или одновременно наблюдается несколько элементов сыпи сразу, а иногда постепенно одни элементы превращаются в другие, и получается полиморфная картина аллергической сыпи. Мы наблюдали 5 случаев, когда макулезная и папулезная сыпь от стрептомицина, пенициллина, биомицина и тетрациклина сочеталась с везикулами, симметрично расположенными на верхних или нижних веках. У одного больного, страдавшего туберкулезом легких, везикулы, возникшие от приема стрептомицина, изъяз-

влялись и  
которые в  
Иногда  
мер симм  
или покра  
провождат  
большую,  
типа «пер  
лению с э

КОНТ  
и сл

Алле  
появляющ  
или в отд  
менении с  
рошка, ка  
ионофорез  
Ю. П. Бо

К конт  
поражения  
работа ко  
карств, т.  
ников апт  
сестер, а т

Развит  
ют повреж

Контак  
ной терап

контакта  
и экземат

а иногда  
капывания

от смазы  
аллергичес

и языка по  
ингаляцион

гов и други  
но применя

медляют за  
и общие ал

Причин  
тибиотик  
го контакт  
причиной б



влялись и покрывались долго не отпадающими корками. Некоторые виды кожных экзантем представлены на рис. 21.

Иногда встречается локальное покраснение кожи, например симметричная эритема типа «перчаток» или «трусов», или покраснение и небольшой отек ладоней или подошв, сопровождаемые зудом, жжением и болью. Мы наблюдали больную, у которой стрептомицин вызвал изменения кожи типа «перчаток» интенсивно красного цвета, а также лейкопению с эозинофилией.

### КОНТАКТНОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Аллергическое поражение кожи и слизистых оболочек, появляющееся на местах прямого контакта с медикаментами или в отдаленных зонах, наблюдается при наружном применении sensibilizing лекарств в форме мазей, порошка, капель аэрозоля, а также вводимых при помощи ионофореза или других подобных способов (А. Д. Адо, Ю. П. Бородин).

К контактному дерматиту относятся и профессиональные поражения кожи и слизистых оболочек, появляющиеся у лиц, работа которых связана с изготовлением и реализацией лекарств, т. е. у рабочих фармацевтических заводов, у работников аптек и лекарственных складов, врачей и медицинских сестер, а также работников ветеринарной службы и др.

Развитию контактной аллергической реакции способствуют повреждения кожи и слизистых оболочек.

Контактные аллергические изменения при медикаментозной терапии обычно появляются через 1—3 недели от начала контакта. Появляются зуд, покраснение, разнообразная сыпь и экзематозные изменения кожи и слизистых оболочек, а иногда даже картина эксфолиативного дерматита. От закапывания растворов лекарств в уши, глаза или нос, а также от смазывания медикаментами краев век может развиваться аллергическое воспаление соответствующего органа. Аллергические изменения слизистых оболочек губ, ротовой полости и языка появляются от принимаемых внутрь лекарств или при ингаляционной терапии. При лечении трофических язв, ожогов и других повреждений кожи и слизистых оболочек локально применяемые sensibilizing средства не только замедляют заживление повреждений, но и вызывают местные и общие аллергические реакции.

Причиной контактного дерматита чаще всего бывают антибиотики. Calnan (1962) установил этиологию аллергического контактного дерматита у 772 больных: у 124 из них его причиной были антибиотики, у 220 — другие антибактери-



аллине препараты, у 74 — местно анестезирующие средства, у 53 — антигистаминные препараты. Dohn (1965) наблюдал 107 больных, страдавших разными заболеваниями кожи, ожогами и варикозными трофическими язвами. При лечении их мазью хлорамфеникола контактный дерматит развился у 10% больных. Иногда наблюдается очень высокая степень чувствительности к отдельным лекарствам; например, у не-

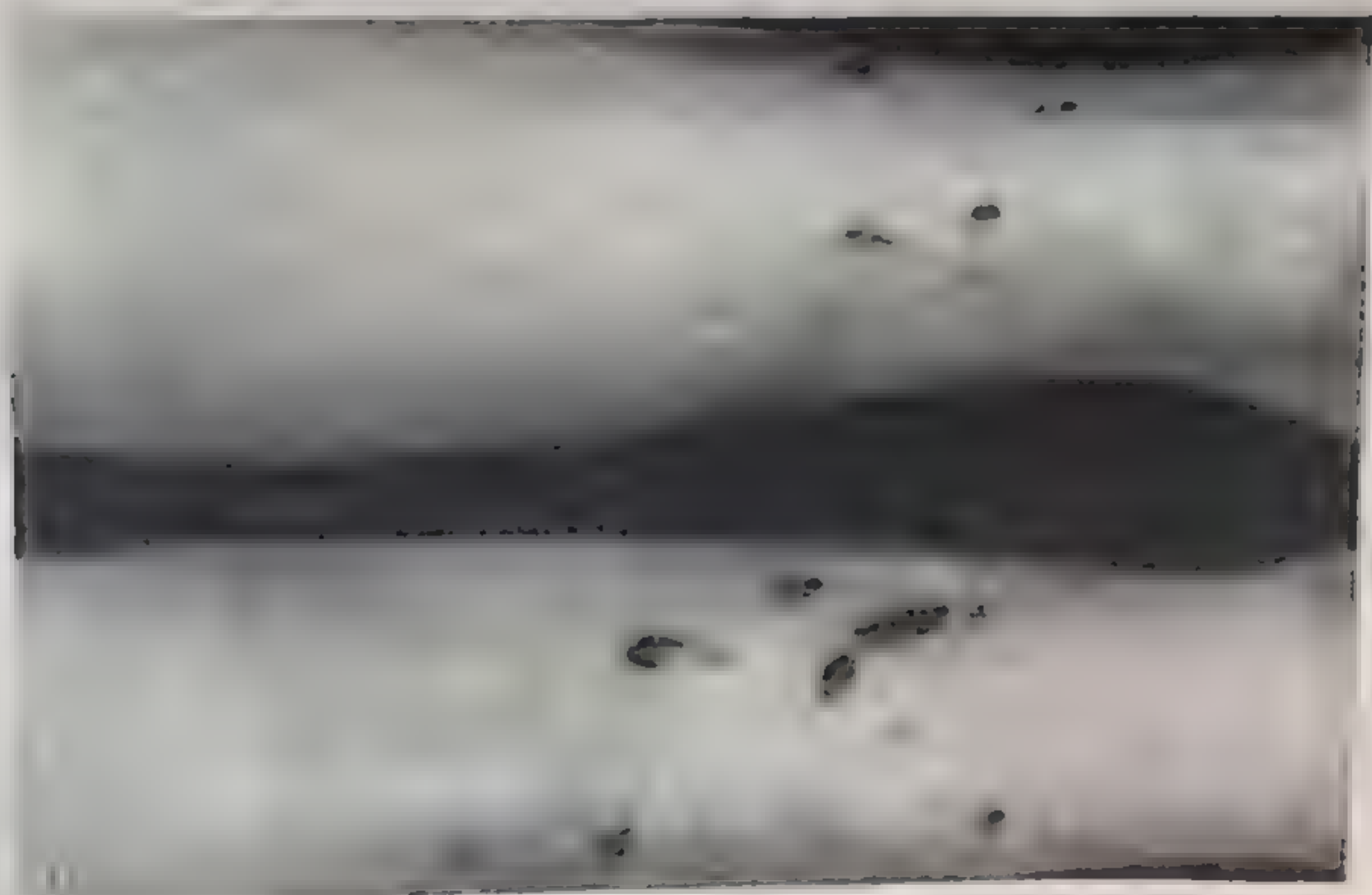






Рис. 21. Различные кожные экзантемы: фолликулит (а), петехии (б), обильная макулезная сыпь (в), везикуло-ульцерозная реакция (г).



которых лиц контактный дерматит от хинидина появляется даже после выслушивания больного стетоскопом, которым перед этим выслушивался больной, принимавший хинидин.

Характерны также местные явления, вызываемые хинидином, входящим в противозачаточные препараты, применяемые женщинами. Половые органы мужчин, чувствительных к хинидину, после полового сношения с такими женщинами, отекают, у них появляется аллергическое воспаление кожи и слизистых оболочек.

Профессиональный контактный дерматит появляется на открытых местах кожи — на пальцах и кистях рук, веках, щеках и реже на шее и ногах. Иногда появляется контактный аллергический хейлит. При работе с аминазином контактная реакция начинается на коже лица вблизи глаз. Иногда сенсибилизация к алергизирующим лекарствам у больных и медицинских работников бывает выражена так резко, что аллергические реакции появляются при входе в процедурные кабинеты или даже палаты, где находятся больные, получающие соответствующие лекарства, а также от прикосновения к этим больным или медицинским инструментам, на которых остаются следы лекарства-аллергена.

При появлении аллергической реакции дальнейший лечебный или профессиональный контакт с аллергеном обычно увеличивает степень сенсибилизации. После устранения причины, т. е. после прекращения контакта с аллергеном, вызывающим дерматит, аллергическая реакция кожи и слизистых оболочек скоро уменьшается или совсем проходит, однако при повторном контакте с аллергеном она снова появляется.

Приводим собственные наблюдения.

1. Больная Е., 64 лет, домохозяйка, стала лечить варикозные язвы голени пенициллиновой мазью. Через неделю кожа, которая смазывалась этой мазью, покраснела, появился зуд, а боль стала более интенсивной. В дальнейшем появились зуд и уртикарная сыпь и на отдаленных от язвы местах кожи. Уши, губы и язык отекали. Внутрикожная проба с пенициллином (500 ЕД), произведенная через 2 года, была резко положительной и вызвала крапивницу.

2. У больной А., 25 лет, медицинской сестры, после 2-летней работы в нейрохирургическом отделении появилось покраснение и сильный зуд рук и лица, стали опухать веки, уши и губы. У нее развилась аллергическая реакция к аминазину, с которым она работала. После прекращения контакта с ним все явления быстро исчезли.

#### ФЕНОМЕН АРТЮСА—САХАРОВА

При неоднократном введении в одно и то же место под кожу кролика лошадиной сыворотки появляются местная гиперемия, отечность и инфильтрация. Подобные явления иногда вызывают и введение лекарства. А. Д. Адо и Ю. П. Бородин (1966) из 137 больных, чувствительных к пенициллину, феномен Артюса—Сахарова наблюдали у 4 больных. Noigné



и Biedermann (1965) указывают, что этот феномен может быть первым симптомом начинающейся аллергии. А. Гульбинас и С. Барткевичюте (1960) наблюдали больную, у которой четвертая инъекция пенициллина в эризипелоидный очаг вызвала усиление покраснения и отечности кожи, позднее в этом же месте развилась гангрена тканей, а в дальнейшем и язва, зажившая рубцом. Инфильтраты, абсцессы и фистулы у детей на месте введения пенициллина и других лекарственных препаратов наблюдала М. М. Коптева (1956). Они появились через несколько дней или даже через 1—2 месяца. В абсцессах обычно находят жидкий, стерильный гной.

Феномен Артюса—Сахарова мы наблюдали у 20 больных. Причиной его был пенициллин, реже — стрептомицин, инсулин, падутин, цианокобаламин и кордиамин.

Приводим собственное наблюдение.

Больная Е., 45 лет, домохозяйка, болела активной формой ревматизма (ревматический эндомиокардит), по поводу которого 7/II 1961 г. поступила в больницу, где лечилась салицилатами, анальгином, стрептомицином, валидолом и падутином. После 7-й инъекции падутина в области правой ягодицы на месте инъекции появился инфильтрат с отеком и окружающей гиперемией. Последующие введения, сделанные на новых местах, через 6—7 часов вызвали зуд кожи, местный отек и гиперемию диаметром в 10—12 см (рис. 22, а), которые исчезли через 2—3 дня. На месте повторных инъекций падутина сформировался абсцесс ягодицы.

Кожные пробы со стрептомицином и пенициллином были отрицательными. Накожная проба с падутином также дала отрицательный результат, однако через 5 минут после внутрикожного введения 0,1 мл падутина появилась резкая местная гиперемия кожи: покраснение, постепенно увеличиваясь, достигло 12 см в диаметре и исчезло только через 2 дня. После отмены падутина аллергические реакции у больной не повторялись.

Образование у больной абсцесса ягодицы можно объяснить аллергической реакцией. Но, с другой стороны, нельзя достоверно отрицать внедрение инфекта в некротизированную (на месте инъекции падутина) ткань, которая могла послужить хорошей питательной средой для гноеродной флоры.

Гиперемия кожи вокруг места инъекций может быть единственным симптомом феномена Артюса—Сахарова и служить первым сигналом к отмене препарата.

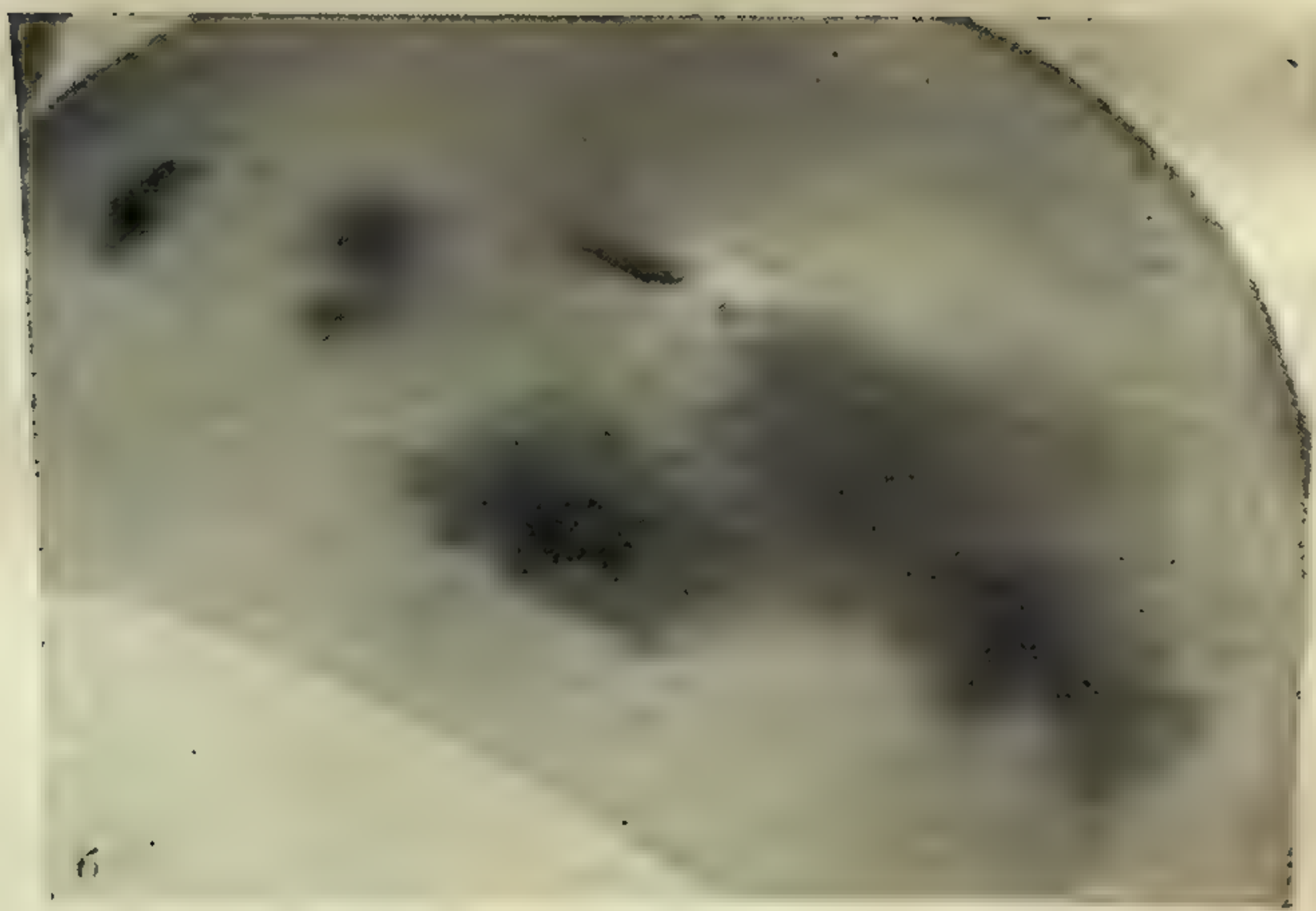
Подобную местную реакцию пенициллин у наблюдавшихся нами больных вызывал через 2—3 или даже 9 дней. Поскольку отсутствовали другие явления аллергии, медицинские сестры, считая реакцию инфицированием места инъекции, меняли места введения лекарств, но и в новых местах получали одинаковую аллергическую реакцию.

У 2 наших больных, страдающих сахарным диабетом, феномен Артюса—Сахарова появился соответственно только через 11 и 12 дней от начала лечения инсулином. Кожная проба с инсулином была положительной. Наряду с местной реакцией появились и общие явления, позволившие установить





Рис. 22. Феномен Артюса—Сахарова, развившийся у больной при аллергии к ладутину (а) и гепарину (б).



При р  
сте инъе  
Аэри с с  
фильтрат  
размером  
жировой

ЛЕЧЕ  
и с

Зуд  
тиновой  
ния и а  
назначаю  
мер пред  
применяю  
упокаива  
ролят про  
раствором  
недрота (с  
гемо- и ба  
гидрокси  
Лечение  
гидратации  
кортисоном  
и: послед  
сильно в  
растворе  
с твора



аллергическую природу изменений. Инсулин был отменен, вместо него одному больному назначили антидиабетические сульфаниламидные препараты, а другому провели специфическую десенсибилизацию.

Приведем редко встречающийся случай местной некротической реакции к гепарину.

Больная К., 45 лет, служащая, 4/XII 1968 г. была оперирована по поводу миоматозной матки. После операции развился тромбофлебит нижних конечностей, поэтому 18/XII был назначен гепарин (5000 ЕД 4 раза в день в переднюю стенку живота). Через 8 дней на местах четырех последних инъекций гепарина сначала появились крапивница и сильная боль, а затем инфильтрат красновато-синего цвета. Каждая последующая инъекция вызвала местную реакцию, которая была больше выражена, чем предыдущая, а на местах двух последних инъекций в центре инфильтратов появился некроз кожи (рис. 22, б). В тот же день в крови было 6300 лейкоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  крови, эозинофилов 1%, палочкоядерных 5%, сегментоядерных 71%, лимфоцитов 16%, моноцитов 7%, протромбина 78%. Больной назначены супрастин, аскорбиновая кислота, бутадиион, эритромицин и олететрин. На местах последних инъекций больная чувствовала сильную боль, некротизировавшийся эпидермис отслаивался.

При реакции типа Артюса—Сахарова инфильтрат на месте инъекции иногда держится довольно продолжительно. Аагон с соавторами (1968) описали случай, когда такой инфильтрат был иссечен через 5 месяцев. Это был конгломерат размером  $8,5 \times 6 \times 2$  см, состоявший из некротизированной жировой клетчатки, а также плотной фиброзной ткани.

#### ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Зуд кожи аллергического происхождения лечится никотиновой кислотой, витаминами В<sub>6</sub> и В<sub>15</sub>, препаратами кальция и антигистаминными средствами. В тяжелых случаях назначают препараты глюкокортикоидного действия, например преднизолон по 20—30 мг в день. Иногда наряду с этим применяются препараты фенотиазиновой группы, резерпин, успокаивающие и психотерапия. Из наружных средств подходят прохладные ванны и компрессы, обтирания спиртовым раствором ментола (0,5—2%), анестезина (5—10%) и димедрола (1—2%). В упорных случаях целесообразна аутогемо- и бальнеотерапия, а также лечение в горных или на приморских курортах.

Лечение крапивницы и отека Квинке проводится антигистаминными препаратами, эфедрином, адреналином, глюкокортикоидными гормонами и их синтетическими аналогами, из последних как более эффективные рекомендуются триамсинолон и дексаметазон. Также применяются препараты кальция, в том числе и пантотенат кальция, в сочетании с тиосульфатом натрия и аутогемотерапией. Назначают витамины С, К и Р, укрепляющие стенку капилляров. Мы иног-



да для лечения крапивницы и отека Квинке применяли так называемую «антиаллергическую смесь», состав которой был указан раньше. Заслуживает внимания лечение гистаглобулином, которое дает хорошие результаты.

Если отек Квинке проявляется в слизистых оболочках гортани и языка, срочно вводят подкожно адреналин (0,5 мл 0,1% раствора), внутримышечно — антигистаминные препараты, преднизолон (30—60 мг), внутривенно — хлористый кальций, и больного направляют в оториноларингологическое отделение стационара. При нарастании отека, а в результате этого и удушья показана срочная трахеотомия.

В случаях геморрагического васкулита показано лечение хлористым кальцием, витаминами С и Р и другими препаратами, уменьшающими проницаемость стенки капилляров. При эксфолиативном дерматите, а особенно при эпидермальном некролизе проводится интенсивная терапия большими дозами кортикостероидных и других антиаллергических препаратов.

Специфическая или комплексная десенсибилизация рекомендуется при профессиональной лекарственной аллергии, а также в случаях, когда дальнейшее применение лекарства, вызвавшего аллергию, например инсулина при сахарном диабете, имеет исключительно важное значение.

## ИЗМЕНЕНИЯ В ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ

### АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ В ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ

Чаще всего встречается аллергический ринит, который проявляется отеком и покраснением слизистой оболочки носа, обуславливающим жжение в носу, повторяющееся чиханье, обильные «стекловидные» выделения и «заложенный нос». Симптомы ринита появляются внезапно при входе в помещение, в воздухе которого имеется даже ничтожное количество аллергена; после приема алергизирующего лекарства в виде аэрозолей, носовых капель, промываний полости рта, интраназальной вакцинации и после приема лекарств другими путями. Надо отметить, что одной из причин аллергического ринита является чрезмерное увлечение местным применением различных лекарств (Л. Б. Дайняк, 1966).

Наряду с аллергическим ринитом часто появляются острый конъюнктивит, мигрень, бронхит и бронхиальная астма. Reisman и Arbesman (1968) у 3 больных установили отек слизистой оболочки носа, конъюнктивит, генерализованную крапивницу и экспираторную одышку, которые появлялись при повторных ингаляциях малых доз пенициллина. А. Г. Лихачев и И. И. Гольдман (1967) наблюдали больную, у кото-



рой после приема анальгина или амидопиринна закономерно возникали отек лица и насморк, а позднее — удушье.

У наблюдавшихся нами больных острый ринит чаще всего появлялся наряду с ангионевротическим отеком губ и лица. Причиной отека были пенициллин, реже стрептомицин, тетраамицин, амидопирин и норсульфазол. У одной больной, чувствительной к бициллину, от применения этого препарата появилась отечность рук и лица, заложило уши и развился упорный насморк. Эти явления держались 4 суток.

«Заложенность носа» и обильная секреция его слизистой оболочки иногда бывают предвестниками наступающего анафилактического шока.

Иногда при лекарственной аллергии появляется кровотечение из носа. Это может случиться и без явно выраженного повреждения слизистой оболочки. Н. У. Усманов (1957) полагает, что причиной этого является аллергическое поражение кровеносных сосудов. Мы наблюдали кровотечение из носа после применения норсульфазола и эфедрина.

Реже, чем риниты, встречаются аллергические изменения голосовых связок, горла и трахеи. Причиной этих явлений могут быть лекарственные вещества, попавшие через дыхательные или другие пути в организм. Особенно опасен стекловидный отек гортани, который может стать причиной асфиксии.

### БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И АСТМАТИЧЕСКИЙ БРОНХИТ

Лекарственная бронхиальная астма встречается изолированно или в сочетании с аллергическими проявлениями в других органах. Б. Б. Коган (1959, 1961) установил, что у 24% больных, страдающих бронхиальной астмой, встречались сенный насморк, крапивница, ангионевротический отек, мигрень и другие аллергические заболевания. Бронхиальная астма иногда начинается аллергическим ринитом. Hlasivcova и Tichy (1962) при обследовании 50 лиц, страдающих ринитом различной этиологии, у 60% из них установили латентный бронхиальный спазм, который не проявлялся клинически, или бронхиальную астму.

Причиной развития бронхиальной астмы могут быть ацетилсалициловая кислота, гепарин, инсулин, кортизон, димедрол, анестезирующие средства, тиамин, кокарбоксилаза, ПАСК и другие препараты. Среди них встречаются вещества, обычно применяемые для лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей, т. е. сульфаниламидные препараты, пенициллин, стрептомицин и др., а также средства, издавна применяемые для лечения астмы, например атропин (Grone-meug, цит. по Heinz, 1966) и эуфиллин (Meyler, цит. по Heinz, 1966). Г. Л. Александер (1958), Filipp и Szentivanyi (1953),



а также другие авторы указывают, что астматические приступы чаще вызываются вдыхаемым антигеном. Поэтому лица, работающие на производстве и в реализации лекарств, страдают этой формой аллергии чаще, чем другие. А. Е. Вермель (1966) изучал заболеваемость на одном из заводов, изготавливающих антибиотики, главным образом пенициллин, тетраамицин, биомицин и стрептомицин. При обследовании 656 человек бронхиальная астма была диагностирована у 16, причем у 14 она была признана профессиональной. После перевода больных на другую работу, где контакт с антибиотиками был исключен, приступы бронхиальной астмы прекратились.

Ю. П. Бородин (1968) из 252 больных с аллергией к пенициллину у 22% установил как сопутствующее заболевание бронхиальную астму. При амбулаторном же обследовании 961 больного бронхиальной астмой лекарственная аллергия была выявлена в 16% случаев. У каждого третьего из них лекарства вызывали приступ удушья. Причиной лекарственной аллергии у этих больных чаще всего был пенициллин (38,3%), гораздо реже — амидопирин, ацетилсалициловая кислота, сульфаниламидные препараты, стрептомицин и другие антибиотики. Еще более тесную связь между лекарственной аллергией и бронхиальной астмой автор заметил у 145 больных, обследованных в стационаре. У этих больных бронхиальной астмой лекарственная аллергия была выявлена в 44,8% случаев; ее причиной были 28 лекарственных препаратов, чаще всего пенициллин (38,4%), анальгин и амидопирин (16,9%), ацетилсалициловая кислота (15,3%), стрептомицин и сульфаниламидные препараты (по 12,3%), йод (9,2%), а также тетрациклин и эритромицин (по 4,6%).

Мы наблюдали 31 больного: 20 из них болели бронхиальной астмой и 11 хроническим астматическим бронхитом. Возраст наших больных (9 мужчин и 22 женщины) был от 18 до 78 лет, продолжительность астматического заболевания — от нескольких месяцев до 28 лет.

У 23 больных начало астматической одышки было связано с острой или хронической формой бронхита или с заболеваниями легких воспалительного характера, у 8 больных — с профессиональной sensibilizацией лекарствами (пенициллином, аминазином), красителями, пылью цемента или другими алергизирующими факторами.

У 13 больных усиление одышки или астматические приступы вызывали лекарства, попавшие в организм различными путями: пенициллин, бициллин, стрептомицин, анальгин, витамин В<sub>1</sub>, препараты йода и лекарства, применяемые для лечения бронхиальной астмы — атропин и АКТГ. Приступы начинались быстрее и держались более продолжительное время при лечении пенициллином в виде аэрозолей.



У 24 больных разные аллергены вызывали наряду с астматическими явлениями и другие аллергические реакции — кожную сыпь уртикарного или другого характера, артралгии, симптомы ринита, гастрита, энтерита, гепатита и цистита, лимфаденит, кардиалгию, лихорадку, лимфоцитопению и эозинофилию.

Поливалентность у наблюдавшихся нами больных развивалась постепенно, а аллергия к антиастматическим препаратам появлялась при повторных или долговременных курсах лечения этими лекарствами. Особое значение в этом отношении имело внутривенное введение лекарства-аллергена (анальгина, АКТГ).

У 50% больных были выявлены заболевания, создающие благоприятные условия для сенсibilизации: хронические воспаления желчных путей и болезнь Боткина, вазомоторный ринит, ревматизм, ревматоидный артрит и тиреотоксикоз. При выявлении семейной склонности к аллергизации выяснилось, что матери 2 больных страдали бронхиальной астмой, а 2 сестры одной из больных были чувствительны к профессиональным аллергенам.

Если аллерген не устранялся из рабочего помещения, то сенсibilизация сравнительно быстро теряла моновалентность и организм сенсibilизировался и к другим веществам, которые также вызывали астматические приступы. Е. Брусиловский (1968) объясняет это наличием двух стадий заболевания: стадией специфической аллергии или моноаллергии (моновалентная сенсibilизация) и стадией полиаллергии (поливалентная сенсibilизация).

Приводим наши наблюдения.

1. Больной С., 60 лет, пенсионер, страдал хроническим бронхитом и ревматоидным полиартритом. В прошлом лечился внутримышечными инъекциями и аэрозолем пенициллина без осложнений. После поступления в стационар ему были назначены эфедрин, димедрол и сердечные лекарства, а позже — ингаляции пенициллина с адреналином. Уже первая ингаляция вызвала у него приступ бронхиальной астмы, и поэтому она была отменена, больному были назначены инъекции адреналина и кофеина. Через 2 дня была сделана внутрикожная проба (0,1 мл — 500 ЕД пенициллина), в результате которой через 7 минут развилась местная кожная реакция и последовал приступ бронхиальной астмы, который был купирован адреналином, хлоридом кальция и димедролом. Вслед за приступом развилась анафилактическая реакция.

2. Больная Б., 57 лет, несколько лет имела контакт с шерстью, в результате чего развилась профессиональная бронхиальная астма. Астматические приступы стали появляться даже от соприкосновения с клубком шерстяной нити. Позднее астматические приступы развивались уже от запаха бензина, одеколона, мыла, апельсинов. В дальнейшем удушье стали вызывать таблетки теофедрина и анальгетических средств. 19/XI 1968 г. больная почувствовала боль в области сердца, по поводу которой врач скорой медицинской помощи ввел внутривенно растворы анальгина и паверина. Вместо облегчения болей у больной через несколько минут развился тяжелый приступ бронхиальной астмы. Больная была доставлена в больницу. Через 2 дня была сделана кожная проба с анальгином, которая



вызвала резко положительную местную реакцию и на несколько часов ухудшила общее состояние больной, усилилось удушье.

Из приведенных наблюдений видно, что число аллергенов у сенсibilизированного человека постепенно увеличивается и даже антиастматические средства становятся причиной астматических приступов. Иногда достаточно кожной пробы с соответствующим лекарством, чтобы развился не только астматический приступ, но и анафилактическая реакция. И даже адреналин, введенный ингаляционным путем вместе с аллергеном, не всегда защищает от развития астматического приступа.

### ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ИНФИЛЬТРАТ ЛЕГКИХ (ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ)

Причиной эозинофильной пневмонии бывают глистная инвазия, аллергены растительного и алиментарного происхождения и лекарства: сульфаниламидные препараты, ПАСК, ГИНК, пенициллин, стрептомицин, барбитураты и др. (А. Я. Цигельник, 1960; Л. Крайп, 1966; Л. Дойчинов, 1966).

Наряду с изменениями в легких часто встречаются зуд кожи и слизистых оболочек, конъюнктивит, экзема, крапивница, петехии, сенная лихорадка, мигрень и другие аллергические реакции. Аллергические пневмонии могут развиваться на фоне уже ранее появившихся симптомов аллергии. Они нередко наблюдаются у больных, склонных к аллергическим заболеваниям и страдающих бронхиальной астмой, а также хроническими заболеваниями легких. Но это бывает не всегда, поскольку и на фоне других заболеваний может появиться эозинофильная инфильтрация легких. Так, сотрудница нашей клиники Г. Кабашинскене с соавторами (1968) описала случай эозинофильного воспаления легких, причиной которого был норсульфазол, назначенный для лечения сальпингооофорита.

И. П. Лернер (1967), анализируя 95 случаев эозинофильных легочных инфильтратов, установил, что они наблюдаются у больных различных возрастных групп, однако чаще всего в молодом возрасте (от 10 до 40 лет). Среди больных нередко встречались медицинские работники. Это объясняется их профессиональным контактом с бактериальными аллергенами и лекарственными препаратами, малой дозы которых уже достаточно для сенсibilизации организма.

Эозинофильные инфильтраты могут появиться не только в легких, но и в других органах: в желудке, кишечнике, сердце, кровеносных сосудах, печени, почках и в головном мозге. В таких случаях А. Я. Цигельник (1960) применяет термин «эозинофильная болезнь». Как полагает большинство авто-



ров, эозинофильные инфильтраты, или «аллергический отек», имеют много общего с крапивницей, хотя локализация этих проявлений аллергии неодинакова.

Симптомы эозинофильной пневмонии выявляются постепенно или внезапно. Больные жалуются на кашель со скудной мокротой, повышенную температуру и общую слабость. В легких, особенно по утрам, прослушиваются сухие и влажные хрипы. Заболевание нередко обнаруживают случайно. При рентгеноскопии легких находят тени разной величины, локализации и интенсивности, напоминающие некоторые формы туберкулеза или банального воспаления легких. В крови наблюдается гиперэозинофилия.

В более тяжелых случаях сразу выявляется картина острого заболевания легких. Больной упорно кашляет, выделяется мокрота канареечного цвета, в которой имеются много эозинофилов и продуктов их распада — кристаллов Шарко—Лейдена; от последних зависит и специфический цвет мокроты. Одышка, кашель и повышенная температура держатся 6—7 дней, а рентгенологические изменения — до 10 дней или даже 4—6 месяцев. Инфильтраты гельминтозного происхождения держатся еще дольше.

После быстрой резорбции одних инфильтратов могут появиться другие, что облегчает диагностику заболевания, особенно в таких случаях, когда мокрота не выделяется.

Лейкоцитоз обычно бывает небольшой — 10 000—12 000 в 1 мм<sup>3</sup> крови, хотя иногда достигает 18 000—24 000 (Г. Кабашинскене с соавторами, 1968), а иногда и выше. Количество эозинофилов в лейкограмме увеличивается до 20—80%. Однако в периоде максимального развития инфильтрата количество эозинофилов в периферической крови обычно нормальное или даже пониженное (И. П. Лернер, 1967), РОЭ достигает 25—30 мм в час или остается в пределах нормы.

Для дифференциальной диагностики важны положительные кожные пробы, местная эозинофилия и резистентность заболевания к лечению антибактериальными препаратами, а также быстрое выздоровление после применения глюкокортикоидов (иногда даже и без них).

Приведем собственные наблюдения.

1. Больной И., 41 года, колхозник, госпитализирован в урологическое отделение, был оперирован 22/ 1966 г. по поводу разрыва правой почки и получал пенициллин со стрептомицином. В крови лейкоцитов 9000, эозинофилов 4%; РОЭ 14 мм в час. После первого внутривенного введения так называемого раствора № 44, в состав которого входят синтомицин, фурациллин и альбумид, появились озноб и общее недомогание.

Раствор был отменен и лечение продолжалось ранее применявшимися антибиотиками и этазолом по поводу воспалительного процесса в легких (субфебрильная температура, кашель с «синеватой» мокротой, немного влажных хрипов и инфильтрация ткани в правом легком — 19/XI 1966 г.). Несмотря на интенсивное 9-дневное антибактериальное лечение, появился ниже правого корня легкого строго очерченный инфильтрат раз-



мером 3×5 см. В крови лейкоцитов 5400, эозинофилов 12%, палочкоядерных 2%, сегментоядерных 73%, лимфоцитов 17%, моноцитов 6%; РОЭ 36 мм в час. В мокроте много эозинофилов, эритроцитов и спиралей Куршмана. После отмены антибактериальной терапии сразу нормализовалась температура и исчезли изменения в легких. Глюкокортикоидных гормонов больной не получал.

2. Больная О., 68 лет, пенсионерка, 2 года назад болела пневмонией и лечилась пенициллином без осложнений. Через год перенесла вирусный гепатит. Спустя еще несколько месяцев применение глазных капель с пенициллином вызвали у нее местную реакцию (зуд, покраснение, отек). 7/IV 1967 г. больная поступила в больницу по поводу обострения хронической пневмонии. Температура 38°, немного влажных хрипов, рисунок легких везде усилен, деформирован. В крови лейкоцитов 9100, эозинофилов 2%, палочкоядерных 2%, сегментоядерных 74%, лимфоцитов 18%, моноцитов 4%. После 2-дневного лечения пенициллином (200 000 ЕД 6 раз в день) температура нормализовалась; в то же время у больной появились желтая мокрота, зуд и высыпания на коже. В легких новых изменений не установлено. Пенициллин был отменен и назначено лечение антигистаминными препаратами (14/IV); однако лейкоцитоз и гиперэозинофилия продолжали нарастать и достигли своего максимума через 8 дней (лейкоцитов 12 700, эозинофилов 44%, палочкоядерных 2%, сегментоядерных 34%, лимфоцитов 19%; моноцитов 1%). Эозинофилия держалась около месяца.

В первом наблюдении эозинофилия была выражена умеренно, однако наблюдались изменения в легких и мокроте — типичные для эозинофильного инфильтрата. У другой больной рентгеноскопия легких не выявила характерной картины, но другие аллергические реакции, желтая мокрота и упорная гиперэозинофилия позволили поставить диагноз эозинофильной пневмонии.

Т. С. Сорес и Л. П. Кудряшова (1968) опубликовали случай, когда на фоне других аллергических проявлений (геморрагический васкулит, крапивница) стрептомицин и пенициллин вызвали множественные эозинофильные инфильтраты в легких, которые сопровождались эозинофильным плевритом и перикардитом. И. П. Лернер и Е. С. Брусиловский (1961) указывают, что в последнее время чаще встречаются тяжелые формы эозинофильных инфильтратов, характерной чертой которых являются одышка и приступы удушья.

Заболевание проходит клинически бесследно, хотя при мигрирующей форме эозинофильного инфильтрата иногда остается пневмосклероз и развивается *cor pulmonale*.

#### ДРУГИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ

Из других проявлений аллергического характера в дыхательной системе надо отметить острый отек легких, кровотечения и плеврит. Все они появляются вследствие функционального или органического поражения стенки кровеносных сосудов.

Влажные хрипы прослушиваются в одном или нескольких местах, особенно в нижних частях легких. У 2 наблюдавших-



ся больных при пенициллиновой аллергии влажные хрипы появились наряду с острым дерматитом, высокой температурой и эозинофилией. Мы наблюдали больную, у которой после пункции дугласова пространства, куда был введен пенициллин и стрептомицин, появилась бурная анафилактическая реакция, а в легких в течение нескольких часов прослушивались влажные хрипы. Появление острого отека легких почти всегда имеет место при тяжелом анафилактическом шоке. Л. Крайп (1966) описал случай, когда шок развился после введения солянокислого прокаина перед экстракцией зуба.

Через 15 минут больная умерла. На вскрытии был обнаружен обширный двусторонний отек легких. А. Е. Личко (1963) также наблюдал анафилактическую реакцию в виде отека легких, причиной которого явился инсулин, а В. Д. Агиенко (1965) описал случай генерализованного геморрагического васкулита при непереносимости к меркузалу и новуриту. Больная погибла от отека легких. И. П. Лернер (1968) сообщил о больной у которой после введения бициллина развился анафилактический шок, проявившийся острым отеком легких, гипертонией в малом круге кровообращения, энцефалопатией

и коматозным состоянием. Автор подчеркивает, что иногда при лекарственной аллергии острый отек легкого сочетается с острым легочным сердцем, которое может развиваться на фоне аллергических поражений сосудов легких.

Мы также наблюдали больную, у которой во время анафилактического шока развилась электрокардиографическая картина острого легочного сердца (рис. 23). Отек легких описан даже от приема одной таблетки (50 мг) гипотиазида, принятой одной больной по поводу гипертонической болезни, а у другой — с целью снижения веса (Steinberg, 1968).

Как указывает В. М. Бреслер и Н. В. Эльштейн (1959), каждый попадающий повторно в организм антиген может вызвать гиперергическую реакцию стенок кровеносных сосудов и, следовательно, геморрагический васкулит. Они описали кровохарканье, причиной которого явился стрептомицин. Е. И. Бичунская (1956) опубликовала случай ангионевротического шока.

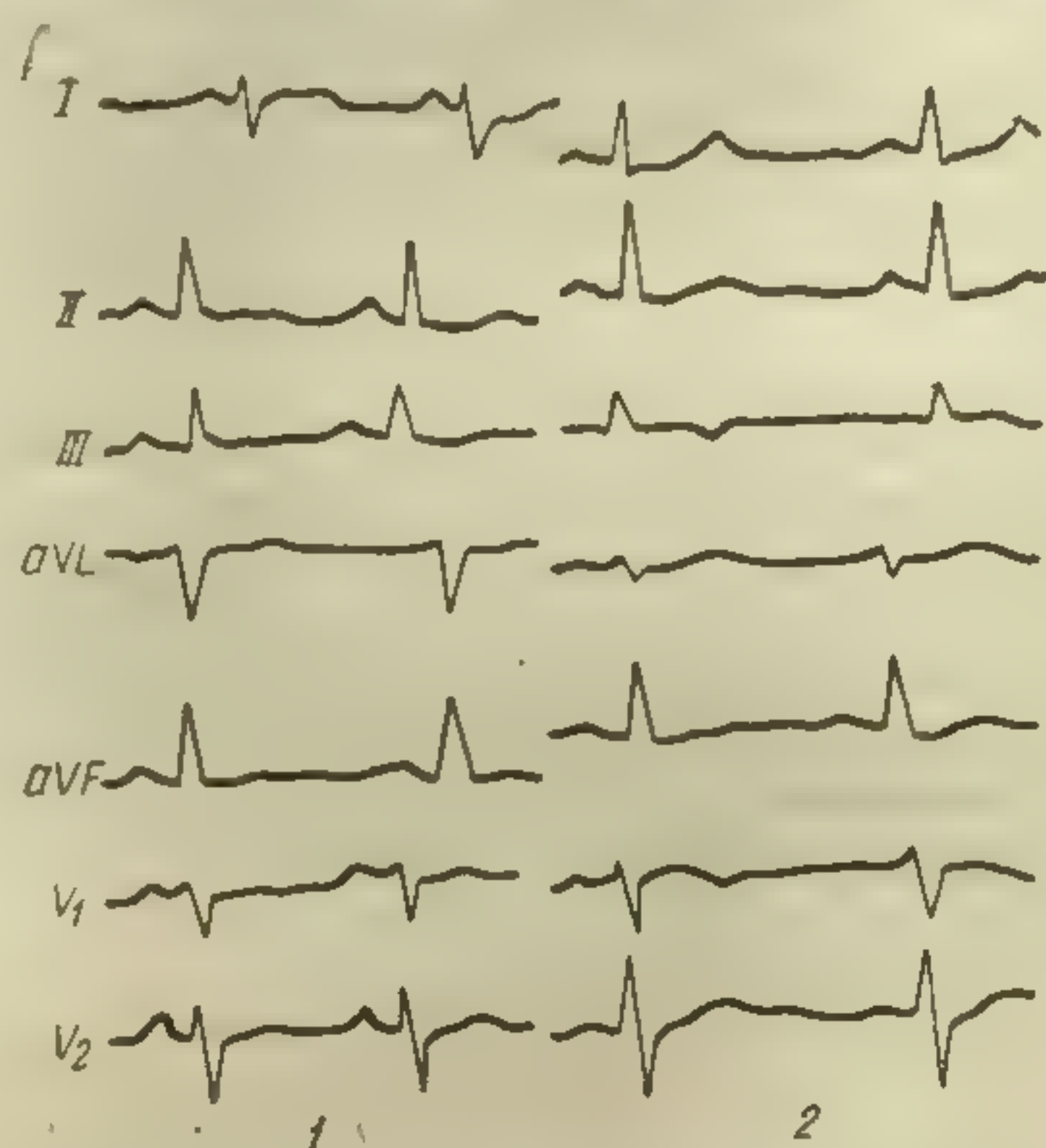


Рис. 23. Электрокардиографические изменения типа острого легочного сердца при анафилактическом шоке (1) и спустя 2 дня (2).



ческого отека легких, симулировавшего инфаркт легкого и экссудативный плеврит, поскольку больная жаловалась на внезапно появившуюся боль в правом боку, кровохарканье, одышку, а при рентгенологическом исследовании было обнаружено в медиальном отделе правого легкого затемнение средней интенсивности, а также затемнение правого френико-костального синуса.

Приводим наше наблюдение, напоминающее описанный случай.

Больной В. К., 18 лет, учащийся, поступил 10/I 1968 г. в урологическое отделение Каунасской больницы № 2, где был установлен диагноз почечнокаменной болезни и гидронефроз правой почки с сужением правого мочеточника. После операции (2/II), поскольку кожная проба с пенициллином была положительной (++), назначены стрептомицин (0,5 г 2 раза в день), эритромицин (0,4 г 5 раз в день) и аскорбиновая кислота. 5/II: лейкоцитов 6200; эозинофилов 2%, палочкоядерных 10%, сегментоядерных 73%; лимфоцитов 15%; моноцитов 0; РОЭ 18 мм в час. На 6-й день лечения внезапно появилась сильная боль в правом боку, которая при глубоком дыхании усиливалась. Хрипов и трения плевры не установлено. На следующий день больной во время кашля выделил вместе с мокротой небольшое количество алой крови, которая выделялась еще несколько дней. Возникло подозрение на инфаркт легких, но стетоакустических и характерных рентгенологических данных этого заболевания не найдено. 13/II внезапно появилась боль в левом боку, температура поднялась до 38,8°, однако, как и раньше, никаких объективных изменений в легких обнаружено не было. На следующий день появились обильная коревидная сыпь и зуд кожи. Анализ крови в это время: лейкоцитов 15 200; эозинофилов 1%, палочкоядерных 9%, сегментоядерных 72%, лимфоцитов 17%, моноцитов 1%; РОЭ 50 мм в час. Стрептомицин был отменен и назначены супрастин (1 мл 2 раза в день) и глюконат кальция (внутривенно 10 мл 10% раствора), 15/II снова при откашливании появилась кровь алого цвета; боль и сыпь уменьшились, температура стала нормальной, а на следующий день опять поднялась до 38,8°. Назначен гидрокортизон (50 мг в день). 18/II температура вновь стала нормальной, кожная сыпь исчезла. 1/III третий раз появилась кровь при откашливании. 12/III установлен экссудативный левосторонний плеврит, уровень жидкости достигал переднего края V ребра. Лейкоциты 6100; эозинофилов 7%, палочкоядерных 2%, сегментоядерных 61%, лимфоцитов 27%, моноцитов 3%; РОЭ 47 мм в час. Назначены хлорид кальция внутривенно, ацетилсалициловая кислота (4 г в день) и фтивазид (1,5 г в день).

Таким образом, стрептомицин был причиной аллергического васкулита легких и скоротечного левостороннего выпотного плеврита.

Мы также наблюдали больную, страдавшую ревматизмом с митральным пороком сердца, во время лечения которой пенициллином и салицилатом натрия появились зуд кожи, отек лица и явления правостороннего выпотного плеврита. В желтоватом прозрачном плевральном пунктате найдено белка 5,4%, удельный вес 1,029, немного эозинофилов, преобладали лимфоциты. В крови: лейкоцитов 13 500; эозинофилов 6%, палочкоядерных 7%, сегментоядерных 69%; лимфоцитов 16%, моноцитов 2%; РОЭ 24 мм в час. При лечении димедролом, витамином С и хлоридом кальция аллергические явления через 8 дней исчезли. Анализ крови: лейкоцитов 6900; РОЭ 13 мм в час.

У другой больной, которая по поводу обострения хронического тонзиллита приняла несколько таблеток сульфадимезина и пенициллина, развил-



ся общий отек, появились сухие и влажные хрипы в легких, брадикардия, артериальная гипертензия, низкий вольтаж зубцов электрокардиограммы и правосторонний гидроторакс до IV переднего ребра. В крови лейкопения, в моче альбуминурия и гематурия. Больной назначено лечение хлористым кальцием внутривенно, витамином В<sub>1</sub>, димедролом, амидопирином; был 2 раза введен строфантин.

Из других изменений аллергического происхождения следует упомянуть ателектазы. Появление затемнений в легких у больных бронхиальной астмой позволяет нередко предполагать их ателектатическую природу (И. П. Лернер, 1967). В результате аллергического некроза легочных сосудов иногда развивается спонтанный пневмоторакс.

### ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Аллергический ринит лечится местными и общедесенсибилизирующими средствами. В нос продолжительное время закапывают 1% раствор димедрола, а в слизистую оболочку переднего конца нижних раковин вводят глюкокортикоидные гормоны, например кортизон по 25 мг через каждые 3—4 дня; на курс лечения назначают 6—8 инъекций в каждую сторону. Иногда введение раствора кортизона сочетается с терапией ультразвуком в области нижней раковины. Рекомендуются ингаляция теплого воздуха, интраназальный йонофорез с хлористым кальцием или адреналином, УВЧ и другие физиотерапевтические процедуры.

Назначаются никотиновая кислота, препараты кальция, гистаглобин и небольшие дозы глюкокортикоидов. При угрожающей асфиксии от отека Квинке применяется трахеотомия. Другие методы лечения аллергического ринита, в том числе и хирургический, представлены в специальной литературе по оториноларингологии.

Вызванный лекарствами приступ бронхиальной астмы лечат таким же методом и средствами, как и аналогичный приступ от других аллергенов, т. е. эуфиллином, эфедринем, адреналином, глюкокортикоидами и другими препаратами. В случаях приступов средней тяжести Н. В. Адрианова и Ю. А. Самушия (1968) рекомендуют ингаляции адреналиноподобных препаратов — новодрина, изадрина или эуспирана, одновременно с инъекцией эфедрина. При тяжелых приступах бронхиальной астмы лечение начинают с небольших подкожных доз (0,3—0,5 мл) 0,1% раствора адреналина с последующим внутривенным введением эуфиллина или диафиллина. Полезны транквилизаторы и барбитураты, вдыхание кислорода.

Если после прекращения контакта с лекарственным аллергеном симптомы бронхиальной астмы исчезли, дальнейшего ее лечения не требуется; в таких случаях при соответствующем



щих показаниях производится только специфическая гипосенсибилизация.

Эозинофильные инфильтраты лечат антигистаминными препаратами, препаратами кальция, а в более тяжелых случаях и глюкокортикоидами.

При васкулитах с увеличенной проницаемостью легочных капилляров, явлениями отека легких, а также кровохарканьем, кроме уже упомянутых средств, целесообразно назначать большие дозы витаминов С и Р.

## ИЗМЕНЕНИЯ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ

### ПЕРИКАРДИТ

Острый лекарственный перикардит встречается редко. Jopáš (1963) наблюдал больного гипертиреозом, при лечении которого метилтиоурацилом развился острый доброкачественный экссудативный перикардит, сопровождаемый лихорадкой, кожной сыпью, лейкопенией и заметным уменьшением числа нейтрофилов.

Мы наблюдали больного гриппом, который лечился тетрациклином и этазолом (по 1 г 4 раза в сутки); с 3-го дня лечения он стал еще получать пенициллин (900 000 ЕД в сутки) и ацетилсалициловую кислоту. Температура понизилась до субфебрильной, но в это время появились сильная боль и отек суставов, петехиальная сыпь в области суставов голени и бедра, прослушивались шум трения перикарда и нежный систолический шум на верхушке сердца, в крови лейкомоидная реакция (49 500 в 1 мм<sup>3</sup> крови) и тромбоцитопения (97 090 в мм<sup>3</sup> крови); РОЭ 60 мм в час. Положительная проба жгута. Скарификационная кожная проба с разведенным раствором этазола положительная. Электрокардиограмма без отклонений от нормы.

При лечении преднизолоном, этизином, пенициллином, хлоридом кальция и поливитаминами состояние через несколько дней улучшилось, артрит прошел, температура и картина крови нормализовались, систолический шум исчез. Явления геморрагического васкулита и шум трения перикарда держались в течение 2 недель. Надо заметить, что в этом случае в сенсибилизации организма определенную роль сыграло и острое инфекционное заболевание.

Начало заболевания острое, иногда начинается внезапным приступом, сопровождаемым выраженной болью в области сердца. Выпот обычно серозно-фибринозный, стерильный, содержащий много эозинофилов. Симптомы перикардита появляются наряду с другими симптомами лекарственной аллергии. Течение доброкачественное. Заболевание склонно к рецидивам.

Лекарственный перикардит приходится дифференцировать с воспалением перикарда другого происхождения: вирусного, бактериального, токсического и коллагенозного. Поскольку лекарственный перикардит появляется во время ле-



чения больных, страдающих другими заболеваниями, например инфекционными, то причиной аллергических осложнений могут быть и инфекция, и лекарства. Установить диагноз аллергического состояния в таких случаях помогает эффективность десенсибилизирующего лечения и склонность к рецидивам при повторном контакте с аллергизирующим лекарством.

## МИОКАРДИТ

Одной из часто встречаемых форм аллергического повреждения сердца является миокардит. Он протекает изолированно или вместе с перикардитом и вальвулитом или аллергическими реакциями других органов. Jopáš (1963) указывает, что при заболевании миокардитом лекарственного или сывороточного происхождения на фоне бронхиальной астмы или эозинофильного инфильтрата легких иногда присоединяются эозинофильный перикардит и плеврит. И. П. Лернер (1964, 1967) также отмечает, что аллергический миокардит может появиться наряду с бронхиальной астмой, васкулитами и эозинофильным инфильтратом легких, а также изменениями пищеварительного тракта и кожи. Миокардит, сопровождаемый эозинофилией, встречается сравнительно часто наряду с аллергическими коронаритами или системными периартериитами. Zeh (1963) указывает, что поставить диагноз аллергического миокардита помогают другие симптомы аллергии: дерматит, артрит, повышение температуры, ускорение РОЭ, лейкоцитоз и эозинофилия, хотя последняя даже в случаях эозинофильного миокардита, подтвержденного на аутопсии, бывает не всегда выражена в периферической крови.

Причиной аллергического миокардита чаще всего бывают сульфаниламидные препараты и антибиотики. Изолированные сульфаниламидные миокардиты описали Wells и Sax (1945). French (1946), исследовавший сердечно-сосудистую систему у 283 больных, получавших сульфаниламидные препараты и погибших от разных причин, установил в 44% случаев диффузный интерстициальный или реже очаговый миокардит. Gore и Saphir (1947), анализируя секционный материал 40 000 умерших, в 1402 случаях констатировали миокардит разной этиологии. Из них в 105 случаях причиной миокардита была повышенная чувствительность к сульфаниламидным препаратам.

Диффузный миокардит, вызванный пенициллином, описали Binder с соавторами (цит. по Г. Л. Александеру, 1958). В. В. Сура с соавторами (1956) наблюдали 2 больных с тяжелым диффузным миокардитом от пенициллина и стрептомицина. И. П. Лернер (1964) сообщил о случаях миокардита



после анафилактического шока от пенициллина, стрептомицина, синтомицина, фурадонина, осарсола, ацетилсалициловой кислоты и андаксина. Также описаны аллергические миокардиты от сальварсана и кофеина (Е. Л. Полоцкая и С. И. Левина, 1964). Е. Я. Северова (1963) наблюдала 10 больных, у которых аллергические реакции сердца и сосудов возникли от пенициллина, стрептомицина, бутадiona, меркузала, глюкозы и АКТГ. Среди них были 3 случая миокардита и один случай эозинофильного инфильтрата миокарда.

Аллергический миокардит нередко поражает сердце, уже ранее поврежденное разными болезнями миокарда. Если в прошлом сердце не было патологически изменено, аллергическое поражение его чаще всего возможно установить только методом электрокардиографии.

Аллергический лекарственный миокардит обычно развивается во время лечения какой-нибудь другой болезни. Его симптомы очень разнообразны и нехарактерны. Больные жалуются на озноб, лихорадку, общую слабость и апатию, одышку, сердцебиения, а иногда на давление и боли сжимающего характера в области сердца, напоминающие картину инфаркта миокарда. Если аллергическая реакция проявляется в менее жизненно важных зонах миокарда, больные могут ни на что не жаловаться. В случаях изолированного компенсированного миокардита могут преобладать симптомы невроза сердца.

При исследовании больного отмечаются субфебрильная или высокая температура, расширение границ сердца, тахикардия, экстрасистолия, а иногда ритм галопа или абсолютная аритмия. Тоны сердца приглушенные, нередко выслушивается функциональный систолический шум на верхушке сердца. Пульс учащен, артериальное давление понижено. При повреждении большой степени возможна скоро прогрессирующая декомпенсация и даже смерть больного. Встречается также и молниеносный диффузный миокардит со смертельным исходом.

На электрокардиограмме отмечаются низкий вольтаж, увеличение зубца *P* и плоский, двухфазный или отрицательный зубец *T*. Интервал *S—T* опускается. Иногда появляются частичная или полная атрио-вентрикулярная блокада и блокада правой ножки пучка Гиса, поскольку проводимость правого желудочка легче нарушается. Также появляются разные другие нарушения сердечного ритма. Иногда во время острой аллергической реакции изменения электрокардиограммы меняют свой характер несколько раз, например вначале абсолютная аритмия, а затем — атрио-вентрикулярная блокада I степени (рис. 24). Аритмии и изменения электрокардиограммы чаще встречаются при более выраженных аллергических реакциях кожи.

Пато  
ются на  
да они  
не появ  
гноз ми  
очень р  
несколь  
торой эл  
чение 7

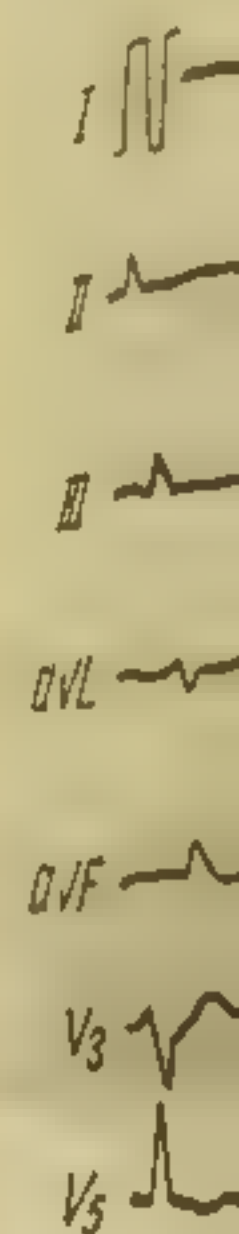


Рис. 24.  
I — мерц  
атрио-вен  
ца после

Лекар  
качествен  
нескольк  
ную, у к  
терита, Р  
тического

СИН

Тро  
являются  
венечные  
нарной б  
Кроме  
фаркт ми  
же отмеч  
нициллин  
сердечная  
(1957) от



Патологические сдвиги на электрокардиограмме появляются на 1-й или 2—3-й день аллергической реакции. Но иногда они обнаруживаются только через 2 недели или совсем не появляются, хотя все это и не дает права отвергнуть диагноз миокардита. Продолжительность побочных изменений очень разная: от нескольких дней до 2—4 недель и даже нескольких месяцев. Zeh (1963) наблюдал больную, у которой электрокардиографические изменения отмечались в течение 7 месяцев.

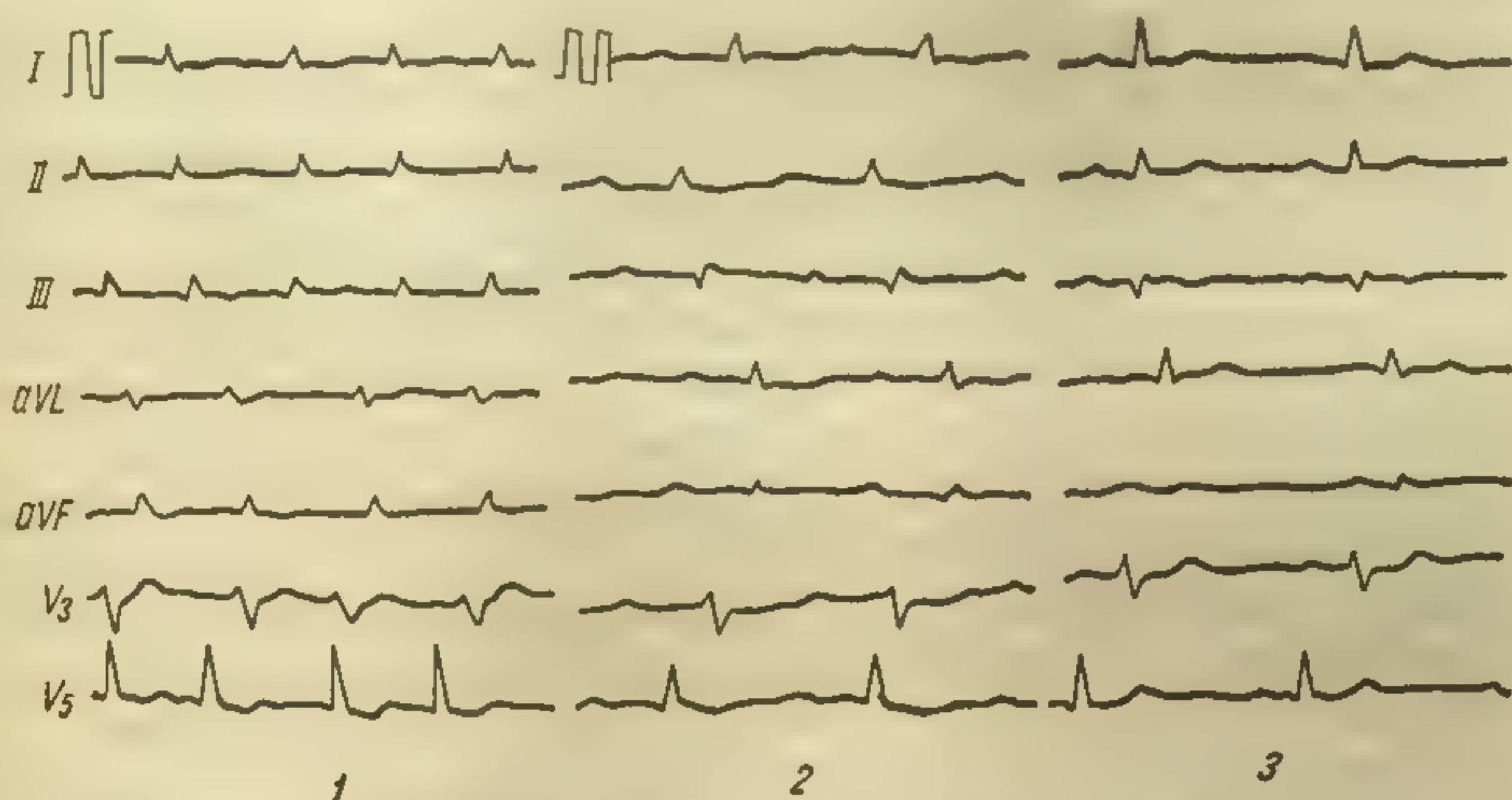


Рис. 24. Динамика электрокардиографических изменений у больной Р. 1 — мерцание предсердий во время немедленной аллергической реакции; 2 — атрио-вентрикулярная блокада I степени через 2 дня; 3 — вид через 2 месяца после немедленной аллергической реакции.

Лекарственный миокардит чаще всего протекает доброкачественно. После устранения причины он продолжается от нескольких дней до нескольких месяцев. Мы наблюдали больную, у которой явления миокардита, дерматита и гастроэнтерита, развившиеся вследствие пенициллинового анафилактического шока, держались в течение 8 месяцев.

#### СИНДРОМ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ

Тромбоэмболические процессы при аллергии могут появляться в различных артериях. Чаще всего они поражают венечные артерии сердца и проявляются как синдром коронарной болезни.

Кроме типичной стенокардии, может наблюдаться и инфаркт миокарда. Х. Планельес и А. Харитонов (1965) также отмечают, что при затяжной аллергической реакции к пенициллину, тетрациклину и стрептомицину иногда поражается сердечная мышца и возникает инфаркт миокарда. Gupta (1957) описал больного, у которого инфаркт миокарда по-



явился во время анафилактического шока от стрептомицина, а И. П. Лернер (1964) — при шоке от пенициллина. Raupescu-Rodeanu с соавторами (1966) наблюдали за лицами, у которых во время лекарственного или алиментарного анафилактического шока при электрокардиографическом исследовании обнаружались патологические изменения миокарда и коронарных сосудов. Тромбоз коронарных сосудов и инфаркт миокарда нередко появляются наряду с другими аллергическими реакциями — крапивницей, сывороточной болезнью и т. д. (Bugár-Mészáros, 1959).

В. Н. Адамович (1960) заметил, что аллергические реакции вследствие применения антитуберкулезных лекарств у людей 50—70-летнего возраста чаще всего проявляются болью в области сердца. Обычно эту боль врачи относят к клиническим проявлениям склероза венечных артерий. Уточнить диагноз в таких случаях помогают другие симптомы аллергической реакции и тесная связь между указанными жалобами и приемом лекарств.

Развитие стенокардии и инфаркта миокарда иногда бывает связано с продолжительным спастическим состоянием, тромбозом коронарных сосудов, острым коронаритом или другим васкулитом, в том числе и нодозным периартериитом. Findeisen (1958) считает, что при сывороточной или лекарственной аллергии возможен эндокардит, отек миокарда и коронарит.

Аллергический коронарный кризис могут вызвать пенициллин (Л. А. Штейнлухт и Е. В. Нечаева, 1958; Franceschini, Mancini, 1959), ПАСК, бутадиион, сульфаниламидные препараты, новокаин, препараты йода (Л. Мейлер, 1962), АКТГ (Б. Б. Коган и И. Г. Даниляк, 1957), преднизолон и другие лекарства. Симптоматика, в том числе и электрокардиографическая картина, подобна клинике инфарктов неаллергической этиологии. Кардиалгия без электрокардиографических изменений при лекарственной аллергии иногда оценивается как невроз сердца. В таких случаях для дифференциальной диагностики важны другие симптомы аллергии, а также эффективность антиаллергической терапии. Седативные и антиспастические средства здесь мало помогают.

Приводим наблюдавшиеся нами случаи острой коронарной недостаточности при лекарственной аллергии к пенициллину и стрептомицину.

Больная Р., 52 лет, домохозяйка, по поводу бронхопневмонии лечилась пенициллином (по 150 000 ЕД 6 раз в сутки внутримышечно, а позже его аэрозолем). Состояние в результате лечения постепенно улучшалось. На 9-й день лечения (13/X 1964 г.) появились общая слабость, рвота, боли в подложечной области, субфебрильная температура, тахикардия (пульс 120 ударов в минуту), гипотония и папулезная сыпь на правой руке. Антиспастические средства гастралгию не устранили. При сравнении электрокардиограмм, сделанных утром и днем следующих суток, с электрокардио-

Рис. 25. Повторная электрокардиограмма больной Р. при лекарственной аллергии к стрептомицину.

Через 2 дня вызвала боли в области сердца. Электрокардиограмма (рис. 25, 6-й ряд) показала наличие пиллоидных изменений у другой больной. Больная Р. выразила желание прекратить прием антибиотиков, так как появились симптомы аллергии. При повторном обследовании крови, что было сделано, обнаружена острая коронарная недостаточность с иррадиацией боли в левую руку и изменениями на электрокардиограмме. Больная Р. была выписана из больницы и у нее не было следов лекарственной аллергии.

Боли в области сердца в анафилактическом шоке могут быть вызваны спазмом коронарных сосудов, что отмечено Ю. К. Куриным.



граммой, сделанной на неделю раньше (рис. 25, 1-й ряд), видна тахикардия и субэпикардальная ишемия в передней стенке левого желудочка, а также невыраженная ишемия в боковой стенке (рис. 25, 2-й и 3-й ряды). 15/X на электрокардиограмме были зарегистрированы редкие экстрасистолы из правого желудочка, а в зоне верхушки и передней стенки левого желудочка (рис. 25, 4-й ряд) субэпикардальная ишемия. Пульс 67 ударов в минуту. В лейкограмме 9% эозинофилов (было 4%). Больная лечилась нитроглицерином, аскорбиновой кислотой, эфедрином и хлористым кальцием. 17/X она еще чувствовала давление в области сердца; артериальное давление 100/65 мм рт. ст. Электрокардиограмма, записанная 19/X (рис. 25, 5-й ряд), соответствует данным, наблюдавшимся до появления аллергической реакции.

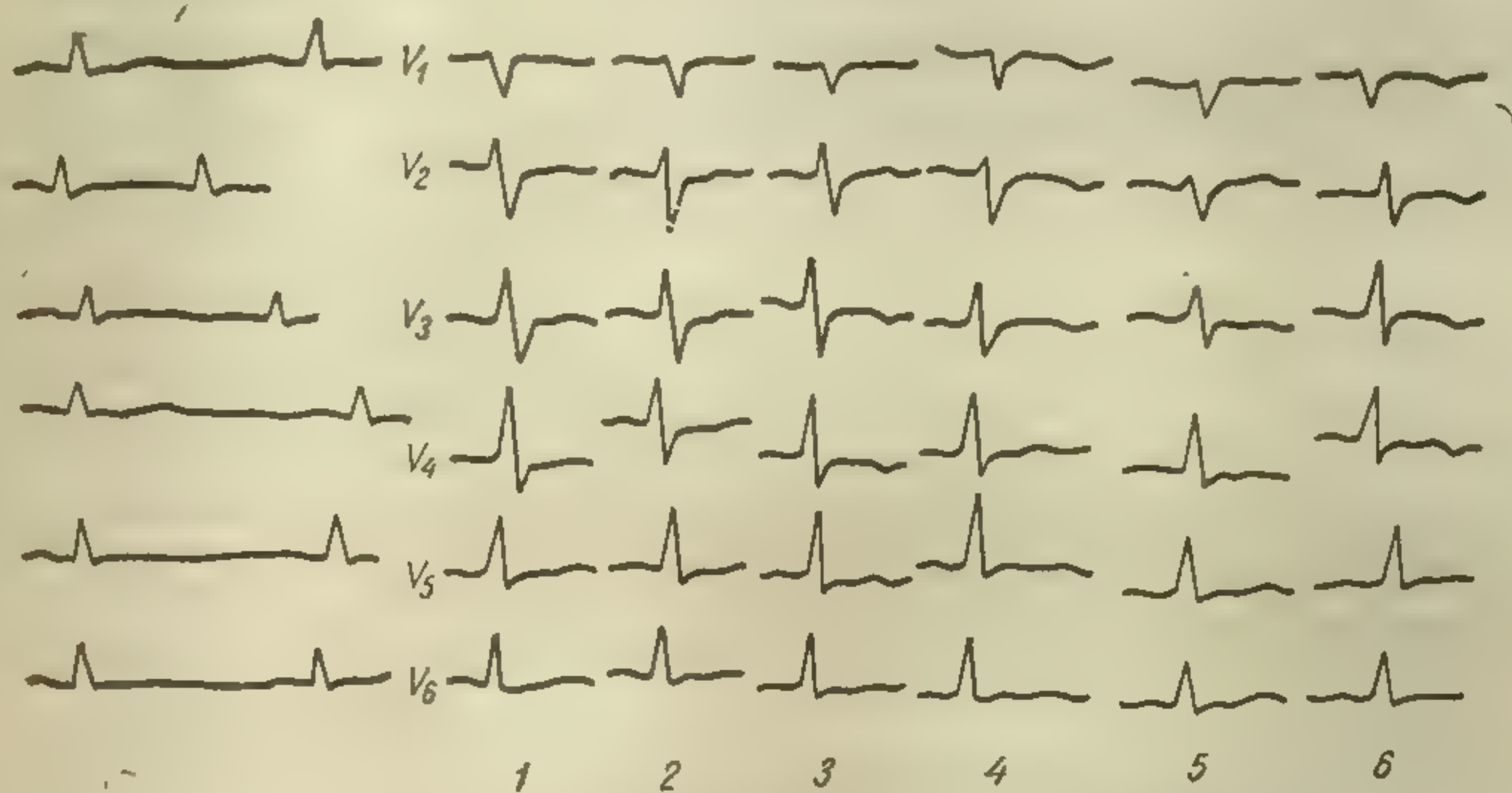


Рис. 25. Повторное появление коронарной недостаточности у больной Р. при немедленной аллергической реакции к пенициллину и стрептомицину.

Через 2 дня был назначен стрептомицин, но уже первая его инъекция вызвала боли в области сердца, тахикардию и общую слабость. На электрокардиограмме снова выявилась картина коронарной недостаточности (рис. 25, 6-й ряд), которая держалась 3 недели. Больной было назначено лечение пипольфеном, нитроглицерином, фенилином и папаверином.

У другой больной, у которой острую коронарную недостаточность типа инфаркта миокарда задней стенки вызвала первая инъекция пенициллина, были выражены боли в области сердца, удушье, абсолютная аритмия, явления аллергического дерматита, а также эозинофилия в периферической крови, что облегчило выяснение причины коронарного синдрома. Картина острой коронарной недостаточности — боли в области сердца, за грудиной с иррадиацией в левую руку и характерные электрокардиографические изменения наряду с сильным зудом, покраснением и мелкопапулезными высыпаниями кожи, субфебрильной температурой и лейкоцитозом появилась и у больной В., 43 лет, от двух таблеток пенициллина и повторно от следов раствора этого антибиотика в шприце, которым был введен димедрол.

Боли в области сердца, появляющиеся при анафилактическом шоке или гипотонических кризах, по нашим данным, могут быть связаны только с гипотонией коронарных сосудов, которая нарушает кровообращение в миокарде (Ю. К. Купчинская, 1968). В таких случаях электрокардио-



графические исследования указывают на недостаточность коронарного кровообращения.

Атония коронарных сосудов отличается от их спазмов менее интенсивной болью, которая не проходит от нитроглицерина. Последний может в таких случаях даже ухудшить состояние больного.

### ПОРАЖЕНИЯ ТИПА КОЛЛАГЕНОЗОВ

Опубликовано большое число случаев, дающих право считать, что в развитии некоторых коллагенозов важное значение имеют разные, в том числе и лекарственные, аллергены: вакцины и сыворотки, препараты гидролазина, фенолфталеин, сульфаниламиды, прокаинамид, стрептомицин, пенициллин, тетрациклин, гризеофульвин, бутадиион, противоэpileптические средства, нейроплегики и др. (Е. М. Тареев, 1965; И. Лелис, 1965; В. Я. Арутюнов, 1966; З. Г. Лебедева, 1966; Г. Э. Шинский и Е. Д. Тимофеева, 1968; Symmers, 1962; Sönnichsen, 1967). Учащение и более тяжелое течение коллагенозов связаны с широким применением новых антибактериальных, седативных и других препаратов.

Е. М. Тареев (1968) указывает, что наряду с выраженной клиникой системной красной волчанки существуют и частичные, люпоидные реакции, связанные с наличием волчаночного фактора, которые, однако, подвергаются обратному развитию.

Нодозный полиартериит (периартериит) может появиться при лечении сульфаниламидными препаратами, препаратами йода, органическими соединениями мышьяка, ртути, производными гидантоина, ПАСК, тиюрацилом, пенициллином, стрептомицином, аминазином, а также после введения сывороток или вакцин.

Также встречается многосимптомная лекарственная аллергия, своей клинической картиной напоминающая острый коллагеноз, которая скоро проходит, не оставляя заметных следов. Такую форму аллергии можно назвать коллагеновой реакцией или псевдоколлагенозом. Однако лекарственная аллергия иногда может стать причиной истинного коллагеноза с тяжелым течением и даже летальным исходом.

Таким примером служит следующий случай.

Больному П., 62 лет, колхознику, в 1952 и 1959 гг. переболевшему плевритом, в марте 1968 г. установлен инфильтративный туберкулез легких, по поводу которого он лечился стрептомицином (69 г), тубазидом (87 г), этоксидом (81 г), ПАСК (560 г) и другими препаратами. Лекарства переносил хорошо. Инфильтрат в легких резорбировался. В конце сентября у больного появились локализованные боли в суставах конечностей и тупые, ноющие боли в ногах, которые утихали после приема анальгетиков. Также было отмечено повышение артериального давления. 1/1 1968 г. при хорошем самочувствии лейкоцитов в периферической крови было 9300, РОЭ 15 мм в час, больному начат повторный курс лечения фтивазидом и эток-



сидом, назначенный фтизиатром. Через 9 дней больного доставили в туберкулезное отделение РККБ по поводу сильных болей в ногах, вследствие чего он не мог даже передвигаться. При отсутствии улучшения переведен в нервное отделение с диагнозом полиневрита. При обследовании обнаружено: температура нормальная, кахексия, бледность кожи с желтушным оттенком, одышка, глухие тоны сердца, артериальное давление 160/95 мм рт. ст., пульс 98 ударов в минуту, много влажных хрипов в легких, увеличенная и болезненная печень, множественное поражение периферических нервов, нарушенная функция конечностей; гемоглобина 12,6 г%, лейкоцитов 11 600, лимфоцитопения; РОЭ 32 мм в час. Начато лечение бутадioneм, димедролом, стрептомицином, строфантинем, диафиллином, папаверином, витаминами В<sub>1</sub>, С, хлористым кальцием, отхаркивающими, ингаляциями кислорода. Фтизиатр и рентгенолог диагноз туберкулеза опровергли, считая, что изменения в легких дает обострение неспецифической пневмонии (10/I 1968 г.). В крови найдены LE-клетки, билирубина 0,9 мг%, мочевины 30 мг%, сахара 109 мг%, С-реактивный белок (+++); в моче белка 0,33%, эритроцитов 7—10 в поле зрения, диастазы 128 единиц, уробилиногена (++).

Установлен диагноз системной (диссеминированной) красной волчанки, причиной или провокационным моментом которой, вероятно, были стрептомицин или другие антитуберкулезные препараты. Стрептомицин был снят, для лечения добавочно назначены пенициллин и преднизолон (80 мг в сутки).

В день летального исхода (22/I) появились интенсивные боли в области живота с раздражением брюшины и метеоризмом, лейкоцитоз 20 600, палочкоядерных 20%, сегментоядерных 73%, лимфоцитов 4%, моноцитов 3%; РСЭ 11 мм в час. Вследствие крайне тяжелого состояния больного было решено от операции воздержаться.

Патологоанатомическое заключение (прозектор А. Кратаускене): коллагеноз — универсальный полиартериит с повреждением почечных, мезентериальных и коронарных артерий, вследствие чего развились инфаркты и некроз в почках, тонком кишечнике, червеобразном отростке (перфорация с перитонитом). Очаговая пневмония, фибринозный перикардит, панкреатит, фиброз печени. Также констатированы пневмосклероз как следствие вылеченного туберкулеза легких и аллергический полиневрит как следствие основного заболевания.

Данный пример еще раз показывает, что LE-клетки могут быть найдены не только при волчанке, но и при других коллагенозах.

В этиологии и патогенезе остальных коллагенозов — склеродермии и дерматомиозита, по мнению Е. М. Тареева (1965), также важную роль играет сенсibilизация к разным антигенам. Автор заметил наличие непосредственного и тесного контакта с лекарственными веществами у ряда больных склеродермией. На значение профессионального контакта с лекарствами для заболевания склеродермией указывает и Н. Г. Гусева (1961). Опубликованы случаи данного коллагеноза, развившегося также и после противобрюшнотифозной, противооспенной и других вакцин.

#### СОЧЕТАНИЕ АЛЛЕРГИИ С ГИПЕРТОНИЕЙ

Иногда встречаются тяжелые аллергические реакции, во время которых бывает более выражено преобладание неваготонии, а симпатикотонии с транзиторной гипертензией.



Ряд экспериментаторов доказал, что аллергические факторы вызывают изменения реакции и морфологии кровеносного сосуда.

Также можно привести ряд клинических наблюдений, когда между пищевой аллергией и гипертонией существовала тесная зависимость. После устранения аллергена артериальное давление всегда нормализовалось: Waldbott (1930) опубликовал случай, когда оно снизилось с 212/115 мм рт. ст. до 145/92 мм рт. ст., Gay (1937) — с 205/105 до 125/70 мм рт. ст. Последний наблюдал около 20 подобных случаев сочетания аллергии с гипертонией, причем во всех случаях после устранения пищевых аллергенов артериальное давление нормализовалось с 180/90—220/115 до 120/65—140/80 мм рт. ст. Некоторые авторы полагают, что такое сосудистое заболевание, как мигрень, аллергическая природа которой признается всеми, отмечается в анамнезе 50% больных гипертонией. Х. М. Марков (1966, 1967) считает, что гипертензия возможна в ранней стадии аллергического процесса, когда реакция симпатико-адреналовой системы обычно увеличена. Позже тонус данной системы падает, и гипертония больше не появляется.

Имеет значение и состояние кровеносных сосудов до возникновения аллергической реакции. Гипертония обычно возникает у больных, страдавших и страдающих скарлатиной, хроническим тонзиллитом, ревматизмом и другими коллагенозами, сывороточной болезнью и мигренью. Таким образом, гипертония является следствием или компонентом аллергического состояния. О повышенной чувствительности кровеносных сосудов в таких случаях свидетельствуют и другие местные реакции: сужение кровеносных сосудов глазного дна, стенокардия, мигрень и эпилепсия. По мнению Waughan (1948) и других авторов, об аллергическом состоянии надо подумать, когда имеется гипертония неясной этиологии. Также отмечено, что в случаях сочетания аллергии с гипертонией лечение антигистаминными препаратами содействует нормализации артериального давления. Описаны также и одиночные случаи лекарственной гипертензии. Транзиторную гипертензию наблюдали Hoigné и Krebs (1964) от прокаинпенициллина.

Под нашим наблюдением находилось 6 лиц с этим синдромом. У 5 из них кратковременная гипертензия развивалась от пенициллина или бициллина, а у одного — от ряда медикаментов. Наряду с повышением артериального давления у всех больных отмечались другие аллергические явления: дерматит, конъюнктивит, артралгия. Кроме того, больные жаловались на головные боли и головокружение, ухудшение зрения, онемение конечностей и чувство стеснения в области сердца.



## Приводим одно из наших наблюдений.

Больная О., 42 лет, медицинская сестра, болела ревматизмом, гастродуоденитом, евстахиитом. У нее развилась аллергия к пенициллину и бициллину, которая вызвала зуд кожи, тахикардию, боли в области сердца. После 3-недельной неспецифической гипосенсибилизации чувствительность к бициллину не уменьшилась и поэтому на фоне лечения димедролом, резерпином, аскорбиновой кислотой и препаратами кальция начата специфическая десенсибилизация бициллином, первой дозой которого было 15 ЕД препарата, введенных внутримышечно. Через 10 минут у больной внезапно появился зуд лица, онемение подбородка, боль в области сердца и выраженная общая слабость. Эти симптомы держались в течение 15 минут. Через 2 часа после введения бициллина состояние снова ухудшилось: появилась выраженная слабость, мерцание в глазах, онемели лицо, конечности и грудь в области сердца, все кожные покровы покраснели, больная судорожно сжала веки, скорчилась, потеряла сознание и стала громко кричать. Артериальное давление повысилось до 170/100 мм рт. ст. (до этого было 120/80 мм рт. ст.). После инъекции атропина и кордиамина больная пришла в сознание, но через 15 минут снова потеряла сознание. Сразу ввели атропин, а когда больная пришла в сознание, она получила хлористый кальций, преднизолон, валидол, ингаляции кислорода. Придя в сознание, больная чувствовала большую слабость, не помнила, что с ней случилось. Через 1—1½ часа от начала аллергической реакции появились тошнота, рвота, учащенное мочеиспускание мочой розового цвета, опухло лицо, дыхание стало более жестким. После внутривенного введения хлористого кальция стал уменьшаться отек тканей, дыхание стало более тихим, и больная стала мочиться обильной бесцветной мочой. Артериальное давление держалось на уровне 150/100 мм рт. ст. Был введен кортизон (50 мг). Утром артериальное давление было 130/90 мм рт. ст., наблюдались тахикардия, субфебрильная температура, отек лица и конечностей. Далее ее лечили гидрокортизоном, хлористым кальцием, супрастином, атропином, папаверином, витаминами. На следующий день после гипертензивной реакции началось преждевременное менструальное кровотечение. Спустя 2 дня больная в течение нескольких минут находилась в процедурном кабинете, где проводились процедуры аэрозольной терапии антибиотиками, после чего у нее опять повторились сегментарная нечувствительность, судорожное сведение конечностей, потеря сознания и громкий крик; артериальное давление 130/90 мм рт. ст. Через день состояние улучшилось, артериальное давление снизилось до 110/60 мм рт. ст.

Во время аллергических реакций выявляется нарушение равновесия вегетативной нервной системы, увеличивается раздражимость как парасимпатической, так и симпатической ее частей, хотя, как уже упоминалось, чаще всего преобладает ваготонический синдром с гипотонией. Аллергическая гипертензия встречается сравнительно редко и объясняется спастическими реакциями кровеносных сосудов. Вместе с тем больные эссенциальной гипертонической болезнью также иногда становятся чувствительными к разным медикаментам. Мы наблюдали 10 таких больных, среди них были страдающие этой болезнью уже десятки лет, однако аллергия к медикаментам появилась у них только в последние годы. При сочетании гипертонии и аллергии возможны и анафилактические реакции.



## ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Кроме антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов, для лечения аллергических кардитов применяются большие дозы аскорбиновой кислоты, иногда ДОКСА. Последний минералокортикоид назначают для улучшения функциональной деятельности надпочечников.

При недостаточности функции коронарных сосудов, инфаркте миокарда, в случаях артериитов и флебитов, а также при тромбоэмболических осложнениях еще назначают антикоагулянты. Кроме того, для лечения аллергических тромбофлебитов пригодны и другие средства, применяемые при тромбофлебитах другого происхождения.

При поражениях типа коллагенозов лечение по существу не отличается от обычной терапии при этих заболеваниях.

Для устранения гипертензии и спастических явлений пригодны спазмолитические и седативные средства, а при гипотонии и кардиалгии вследствие атонии коронарных сосудов назначают кофеин, кордиамин, эфедрин и ДОКСА.

## ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

### ИЗМЕНЕНИЯ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

Слизистая оболочка полости рта чаще встречается с аллергией, развивающейся контактным путем. Это происходит при полоскании полости рта разными растворами дезинфицирующих и других медикаментозных средств, во время лечения зубов, применения лекарств через рот и методом ингаляции. Кроме прямого сенсibilизирующего действия на слизистую оболочку полости рта, органы ротовой полости сенсibilизируются и при попадании аллергена парентеральным путем. Findeisen (1958) указывает, что последний способ встречается чаще, поскольку прямой контакт при попадании аллергена через рот бывает кратковременным.

Стоматит, гингивит, глоссит и другие изменения ротовой полости вызываются разными лекарствами: пенициллином и антибиотиками широкого спектра действия, сульфаниламидными препаратами, в том числе и их депо-препаратами, барбитуратами, амидопирином, йодом, новокаином и др. В. И. Покровский (1957) отмечает, что при лечении синтомицином у большинства больных на 2—3-й день появлялись сухость, горький вкус и жжение в полости рта, а иногда изъязвление его слизистой оболочки, хотя этот антибиотик употреблялся в капсулах и не мог вызвать местного раздражения ротовой полости. Изменения в ротовой полости чаще всего встреча-



лись наряду с аллергическими реакциями кожи. Отечность и покраснение языка, язычка и слизистой оболочки полости рта, вызванные антибиотиками, описали А. Л. Либов (1958), А. Я. Пытель (1955), Spreng (1963) и др. У одного наблюдавшегося нами больного стрептомицин вызвал сильную боль десен, а у другого — афтозный стоматит. Такой же стоматит мы наблюдали при поливалентной лекарственной сенсibilизации. Глоссит и коричневый или черный язык отмечали Б. А. Кривоглаз (1961) и В. А. Шорин (1958). Петехии и геморрагические везикулы на небе мы наблюдали от приема сульфаниламидных препаратов. Буллезно-эрозивную сыпь слизистой оболочки языка от депо-сульфаниламида деповернила наблюдали Haustein и Kleine-Natrop (1967). Геморрагическая сыпь может проявиться отдельными островками или распространиться по всей слизистой оболочке полости рта.

В. А. Туробов (1958) наблюдал больного, у которого для лечения пародонтоза введенный в десны пенициллин вызвал отек десен, языка, мягкого неба и губ. Подобные изменения мы выявили у больного, леченного аэрозолем стрептомицина, а у другого больного, очень чувствительного к биомицину, появился выраженный отек языка и нижней губы, вытеснивший зубные протезы. Pietsch (1965) отмечает, что ангионевротический отек языка чаще встречается при парентеральном попадании антигена, а не от прямого контакта с ним. Мы также установили выраженный отек губ, языка и других органов во время анафилактического шока, причиной которого был внутримышечно введенный пенициллин или стрептомицин. Кроме того, и другие изменения в ротовой полости обычно вызывали введенные парентерально, а не принятые через рот лекарства.

#### ГАСТРИТ

Причиной гастрита, или так называемой гастропатии, чаще всего являются алиментарные аллергены. Развитие патологической функции желудка иногда вызывают и лекарства, попавшие в организм другими путями. В литературе указывается (Christ, Michel, Rosenthal, 1966, и др.), что аллергический гастрит возникает при пероральном применении амидопирин, ацетилсалициловой кислоты, ПАСК, сульфаниламидных препаратов и антибиотиков широкого спектра действия, при парентеральном введении пенициллина, стрептомицина, тиамин, инсулин, препаратов печени, а также он может возникнуть от ингалируемых лекарств.

Аллергический гастрит может быть острым или хроническим, обострения последнего вызывают повторное попадание



аллергена. Симптомы таких гастритов не отличаются от клиники воспаления желудка другого происхождения, только чаще наблюдаются тошнота, тяжесть в подложечной области и рвота. Danilović и Ljaljević (1965) указывают, что при лечении пенициллином и стрептомицином рвота встречалась у 7—7,5% больных, а при аллергии к другим лекарствам — в 13% случаев. Больные отмечают понос, особенно если в аллергический процесс вовлечен и кишечник. Резкие боли, упорная, иногда кровавая рвота наблюдаются при тяжелом экзfolиативном дерматите. Выраженный ограниченный отек слизистой оболочки желудка напоминает рентгенологическую и гастроскопическую картину злокачественного новообразования (Bralow, Girsh, 1959). Такие изменения чаще всего наблюдаются в дистальной части желудка, и они могут симулировать стеноз привратника или даже «ампутацию» антральной части. Также описаны деформации малой кривизны, пилороспазм, усиленная перистальтика и изменения, характерные для язвенной болезни. Все эти явления наблюдаются в течение 2—3 дней и своей летучестью напоминают эозинофильные инфильтраты.

При хроническом эозинофильном гастрите во время операции на желудке обнаруживаются бледноватые узлы, напоминающие рак. При гистологическом исследовании устанавливается разрастание грануляционной ткани, большое количество эозинофилов и гигантских клеток, т. е. микроскопическая картина, сходная с картиной эозинофильных инфильтратов (Т. Д. Гдалина, 1954).

Мы наблюдали 55 больных, у которых причиной аллергического гастрита были лекарства. У 44 больных его возбудителем было одно из следующих лекарств — пенициллин, бициллин, стрептомицин, сульфаниламидные препараты, АКТГ, амидопирин или биомидин. У остальных причиной гастрита были 2—4 лекарства, в том числе антибиотики, АКТГ, аминазин, тиамин и др.

Чаще всего у таких больных отмечались тошнота и однократная или повторная рвота. Иногда присоединялись понос и боли в области кишечника, что указывало на распространение аллергических проявлений по всему пищеварительному тракту.

Кроме изменений в пищеварительном тракте, у 44 больных появились сыпь кожи, артралгия, температурная реакция, конъюнктивит, бронхиальная астма и другие симптомы аллергии. Иногда гастрит бывал первым синдромом развившейся лекарственной аллергии.

После устранения причины явления гастрита держатся в течение нескольких дней или даже 1—2 недель. Позже аллергический гастрит может обостряться как от специфических, так и от неспецифических раздражителей.



## ЭНТЕРОКОЛИТ

Происходящие в кишечнике ферментативные процессы и основное всасывание пищевых веществ, а также широкая контактная поверхность и обильная сеть капилляров создают благоприятные условия для гиперергических реакций в слизистой оболочке кишечника.

Местные аллергические реакции проявляются гиперемией, отеком и геморрагиями в слизистую оболочку и подслизистый слой, а также обильной секрецией слизи. Вследствие этого развиваются симптомы энтерита и энтероколита, напоминающие картину катарального воспаления, дизентерии или даже тифа.

Обычно основным симптомом аллергического энтероколита является понос со слизью и примесью крови. Он характеризуется внезапностью и этим напоминает дизентерию. Наряду с поносом и метеоризмом могут появиться крапивница, ангионевротический отек, конъюнктивит или другие симптомы аллергии, помогающие установить причину заболевания.

Butler (1968) описал женщину, у которой от повторного курса лечения пиперазином появились генерализованная эритематозная сыпь, тахикардия и субфебрильная температура. Следующая доза вызвала тошноту, боли в животе и понос.

Мы наблюдали женщину, у которой во время работы в аптеке отмечалась тошнота и головная боль, а от приема в течение недели олететрина появились сильные боли в животе, появились зуд кожи, морбилиформная сыпь и понос со слизью. Причиной болей в животе и кровянистого поноса иногда бывает и абдоминальная пурпура (Н. С. Пилипчук, 1961). Мы наблюдали больную, у которой причиной болей в животе была уросульфановая панцитопения.

В. Б. Римкевичуте (1954) экспериментально установила, что во время анафилактического шока кишечник кролика или морской свинки реагирует увеличением тонуса и ускорением перистальтики. Больше всего эти явления выражены в толстом кишечнике. Мы заметили, что боль в животе, часто коликообразного характера, появляется почти при каждой анафилактической реакции, а во время тяжелого анафилактического шока у больных наблюдались потеря сознания и непроизвольный акт дефекации. Эти бурные симптомы появлялись даже от маленьких доз лекарства-аллергена, попавшего в организм любыми путями. Спастические боли в кишечнике нередко сопровождались спастическими сокращениями мышц матки, мочевого пузыря, бронхов и других органов.

Мы наблюдали больную, у которой при профессиональном контакте с пенициллином появлялся обильный — до



30 раз в сутки — безболезненный понос пенистым содержимым с примесью слизи. Понос прекращался от эфедрина.

Подобные явления «кишечной астмы» наблюдались и у другого больного с поливалентной аллергией. Delineau и Boucquier (1967) описали больного, у которого после внутривенной инъекции найодина с витамином В<sub>1</sub> наступила потеря сознания с клоническими судорогами, сердечно-сосудистым коллапсом, генерализованным кожным эритрозом, рвотой и кровавым поносом. Больной умер от профузного желудочно-кишечного кровотечения.

Tashev с соавторами (1967) просмотрели 500 рентгенограмм 47 больных, страдавших аллергией с проявлением ее в тонком кишечнике. Рентгенологические изменения были найдены у 82% больных. В случаях повторного исследования, когда вместе с сульфатом бария был введен и аллерген, в том числе и ацетилсалициловая кислота, функциональные и морфологические изменения были установлены в 100% случаев.

Изменения рельефа тонких кишок вызывают отек Квинке или нарушения мышечного тонуса. Гипертония мышечного слоя иногда вызывает симптомы непроходимости кишечника. Усиленная секреция создает пятнистую рентгенологическую картину «снежной бури». Но рентгенологических симптомов, характерных только для аллергии кишечника, нет (Pietsch, 1965).

Чаще всего симптомы острого аллергического энтероколита проходят через несколько часов или дней, хотя иногда в тяжелых случаях, особенно после анафилактического шока, заболевание приобретает хроническое течение. Мы наблюдали больную, которая после тяжелого пенициллинового анафилактического шока стала жаловаться на боли в кишечнике, у нее появились рвота и понос с примесью крови. Такие явления продолжались 2 суток, а позднее развилась клиника банального хронического энтероколита.

Научная дискуссия о значении аллергии в этиологии и патогенезе терминального илеита (болезни Крона) и язвенного колита продолжается и в настоящее время. Аллергические причины болезни Крона подтверждают симптомы аллергии, появляющиеся и в других органах: артриты, эозинофильные инфильтраты легких, нефриты и высыпания на коже типа красной волчанки.

Аллергическое происхождение язвенного колита описал и Rowe с соавторами (1962), наблюдавшие развитие этой болезни или обострения ее течения от инсулина, пенициллина и сульфаниламидных препаратов. При гистологическом исследовании обнаруживаются дегенерация и некроз стенки мелких артерий.



## ОСТРЫЕ ПСЕВДОХИРУРГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ АЛЛЕРГИИ КИШЕЧНИКА

Аллергические реакции кишечника иногда проявляются синдромами острых хирургических заболеваний. Вследствие этого может быть ошибочно установлен диагноз язвенной болезни, тромбоза мезентериальных артерий, острого аппендицита, холецистита или непроходимости кишечника и других заболеваний. Все это обуславливают изменения кровеносных сосудов и гладких мышц, в результате чего появляются абдоминальная пурпура, крапивница, висцеральный отек Квинке и спазмы или парезы кишечника. Аллергические синдромы «острого живота» описали И. С. Рутштейн (1953), Findeisen (1958), Gemählich (1965), аллергический аппендицит — Г. И. Бурчинский с соавторами (1955), И. П. Лернер и Е. С. Брусиловский (1961), З. Г. Лебедева (1966), Schöngut и Liszkai (1964). Чаще всего эти нарушения пищеварительного тракта сочетаются с аллергическими явлениями кожи и суставов, лихорадкой, гемаллергозами и анафилактическими состояниями. В таких случаях дифференциальная диагностика облегчается, но нельзя забывать, что хирургические заболевания, а также разные медикаменты и вещества белковой природы создают благоприятные условия для сенсibilизации или сами сенсibilизируют организм.

Для предупреждения аллергических реакций следует перед хирургическим вмешательством внимательно опросить больного о принятых им лекарствах в данное время и в прошлом, а также о бывших эпизодах медикаментозной непереносимости. При осмотре необходимо убедиться, нет ли уртикарных, петехиальных и других высыпаний на коже или отека Квинке. Боль в начале аллергической реакции не локализованная, а потом локализуется в каком-нибудь одном месте, например в илеоцекальной области. При пальпации живот обычно безболезненный, поскольку брюшина не вовлекается в патологический процесс (если, конечно, нет перфорации кишки). В остром периоде аллергической реакции изменения крови нехарактерны и обычно не отличаются от картины крови при других острых заболеваниях воспалительного характера. Иногда возможна и лейкопения. Эозинофилия появляется только при затихании аллергической реакции.

Мы наблюдали больную, у которой интенсивные и на несколько дней затянувшиеся боли возникли на 8-й день лечения стрептомицином. Вместе с тем появились лихорадка, озноб, повторная рвота. Высокая температура и боли в нижней части живота дали возможность подозревать острое хирургическое или гинекологическое заболевание, хотя количество лейкоцитов было нормальным. После появления сыпи инфекционное заболевание было отвергнуто и поставлен



диагноз лекарственной аллергии. После отмены стрептомицина больной вскоре выздоровел.

В подобных случаях больные иногда попадают на операционный стол.

Приводим наше наблюдение.

Больная А., 74 лет, домохозяйка, доставлена в больницу 1/XI 1968 г. В анамнезе 5 лет назад анафилактический шок от экмоновоциллина. Несколько дней назад почувствовала боли в нижней части живота, стала часто и болезненно мочиться. Врач скорой помощи ввел лекарства, от которых больная отметила улучшение. Но на следующий день боли повторились, и больная была доставлена в приемный покой РККБ. Уролог установил почечную колику, ввел атропин с промедолом и назначил анальгин, атропин и цистеналь. После приема лекарств состояние еще ухудшилось: боли усилились, больная побледнела, артериальное давление снизилось до 80/60 мм рт. ст. (раньше было 150/80 мм рт. ст.). Врач скорой помощи ввел какие-то лекарства, от которых появился зуд и сыпь на коже, после чего больную госпитализировали. Покраснение и явления коллапса не исчезли после введения норадреналина, преднизолона (30 и 60 мг) и строфантина. В крови: лейкоцитоз 18 000, эозинофилов 0%, палочкоядерных 22%, сегментоядерных 66%, лимфоцитов 8%, моноцитов 4%; РОЭ 23 мм в час. Сахара 160 мг%, прямого билирубина 1,65 мг%, мочевины 104 мг%. В моче: белка 1,32‰, диастазы 128 единиц, в поле зрения большое количество лейкоцитов и 6—10 эритроцитов. Со стороны сердца абсолютная аритмия, а позже атрио-вентрикулярная блокада I степени. Перистальтика не прослушивается, явления раздражения брюшины в нижней части живота.

2/XI больная была оперирована по поводу острого живота, но со стороны органов брюшной полости и внутренних половых органов изменений не обнаружено. 3/XI состояние улучшилось, однако лейкоцитоз был еще высоким (43 000 в 1 мм<sup>3</sup> крови). 4/XI при хромоцистоскопии блокады почек не обнаружено. В крови: сахара 173 мг%, мочевины 152 мг%, лейкоцитов 14 800; РОЭ 31 мм в час. В моче: белка 0,033‰, диастазы 32 единицы, в поле зрения большое количество лейкоцитов и 7—8 эритроцитов. Больная получила норадреналин, гидрокортизон, глюкозу, эуфиллин, витамины, раствор бикарбоната натрия. Послеоперационный период нормальный. Аллергические проявления на коже исчезли, кожные пробы с пенициллином, стрептомицином и новокаином отрицательные.

7/XI снова появилась аллергическая реакция кожи — зуд, покраснение и обильная сыпь. Артериальное давление 130/60 мм рт. ст. После отмены эуфиллина, глюкозы и тиамина назначен димедрол и хлористый кальций. Аллергические явления постепенно исчезли. 14/XI операционная рана зажила первичным натяжением. В крови лейкоцитов 8000, мочевины 33 мг%; в моче диастазы 16 единиц, лейкоцитов 0—4 в поле зрения, эритроцитов не обнаружено.

При выписке диагноз: почечнокаменная болезнь, атеросклеротический кардиосклероз, поливалентная лекарственная аллергия. Во время острой аллергической реакции, как видно, была повреждена функция печени, селезенки, почек, сердца и других органов.

Аллергический (эозинофильный) аппендицит встречается чаще, чем предполагается. Fanzago (1954) исследовал гистологически 50 червеобразных отростков и установил, что в 25% случаев, особенно при обострении хронического аппендицита, бывает выражена эозинофильная инфильтрация. Visinco (1959) исследовал 100 удаленных червеобразных отростков и в 50% случаев констатировал картину аллергического воспаления. Jaffé (1950) заметил, что эозинофильный



аппендицит может быть очаговым или, чаще, диффузным, представляющим своеобразную эозинофильную флегмону. Создается впечатление, что лекарства в таких случаях попадают уже в сенсibilизированный организм и вызывают острый аллергический аппендицит.

Другие части кишечника также могут стать изолированным шоковым органом. Kaijser (1937) описал 2 больных, чувствительных к неосальварсану, от которого у них развилась клиника острого живота. Во время операции у одного больного было обнаружено покраснение и отек тонкой кишки на протяжении 50 см, а у другого — отек и хрупкость стенки кишки и прилегающей к ней части брыжейки на протяжении 190 см. Стенка резецированной кишки была утолщенной, а просвет — суженным.

Гангрену толстого кишечника с последующим перитонитом у 13 больных, лечившихся аминазином и другими его дериватами, описали Boeg и Unnik (1968).

Перфорацию тонкой кишки при поливалентной лекарственной аллергии мы описали в разделе о синдроме Лайелла. Некротические изменения вследствие медикаментозной аллергии сближают по сути дела ее с нодозным панартериитом, причиной которого также иногда являются некоторые лекарства.

## ЛЕЧЕНИЕ

### ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Кроме антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов, при спастических явлениях назначают но-шпа, папаверин, эфедрин или эуфиллин. При отечности слизистой оболочки ограничивают препараты кальция, особенно вводимые внутривенно, а также витамин С и Р. Широко применяется витамин А. Целесообразно нормализовать кислотность желудочного сока.

## ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ, ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКАХ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

### ГЕПАТИТ И ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Печень сравнительно часто поражается разными аллергенами. Лекарственный аллергический гепатит обычно развивается наряду с общей аллергической реакцией как гепатолиенальный синдром, или печень реагирует изолированно.

Причиной гепатита являются разные медикаменты: пенициллин, стрептомицин, левомецетин, сульфаниламидные пре-



параты, ПАСК и изониазиды, аминазин и другие нейроплегические средства, реже — метилтестостерон, лекарства пирозолоновой группы, тиреостатические средства, барбитураты, новокаиномид и др.

Henssge (1965) описал редко встречающийся кодеиновый гепатит. Хотя препараты пиразолона вызывают гепатит не так часто, Catteral (1968) указывает, что в мировой литературе 1954—1966 гг. было опубликовано 350 сообщений о фенилбутаноновом гепатите.

Для возникновения гепатита иногда достаточны ничтожные дозы препарата, особенно если больной в прошлом лечился или имел профессиональный контакт с этим лекарством. Gigard с соавторами (1967) наблюдали, как у больного, раньше хорошо перенесшего терапию пенициллином, одна таблетка пенициллина, принятая по поводу ангины, вызвала общую аллергическую реакцию со сплено-гепатомегалией. При биопсии печени обнаружен холестатический гепатит. Е. Я. Северова (1968) сообщила о медицинской сестре, которая страдала профессиональным контактным дерматитом от аминазина. Кожная аппликационная проба с ним вызвала тяжелое обострение аллергического процесса с возникновением лейкомоидной реакции, лимфаденоза, гепато-лиенального синдрома.

Симптоматика аллергического гепатита близка к клинике вирусного гепатита и дифференциальный диагноз этих заболеваний не всегда легок. М. Е. Семендяева с соавторами (1968) указывают, что практически еще нередко все случаи гепатитов, в том числе и возникающих на фоне лекарственной терапии, рассматриваются как отдельные варианты вирусного гепатита. Fognet (1955) считает, что установить диагноз аллергического гепатита можно только в виде исключения, если желтуха следует после четко выраженного анафилактического шока или геморрагической пурпуры, если она появляется третий раз в жизни и наряду с другими симптомами аллергии.

Но в последние годы, когда разные проявления лекарственной аллергии стали более известны, количество ошибочных диагнозов при аллергическом гепатите уменьшилось.

М. Е. Семендяева с соавторами (1968) и др., а также и мы заметили, что для аллергического гепатита, развившегося от применения антибактериальных препаратов, в отличие от вирусного, характерна менее выраженная клиническая симптоматика. Некоторые данные для дифференциальной диагностики представляют и лабораторные исследования, хотя почти в 50% случаев они указывают только на повреждение печени, а не на его причину.

Е. И. Бронштейн (1968) указывает, что среди людей с аллергически измененной реактивностью к урсолу или таба-



ку, работающих в соответствующих отраслях промышленности, увеличение печени обнаружено у 92—94% больных. Повышенная активность альдолазы в сыворотке крови (от 15 до 25 единиц) установлена у 21% из 169 обследованных. Активность аланин-аминотрансферазы, определенная у 146 больных, была повышенной до 66,5 ед/мл только у 6 (4,1%) больных. Протромбиновый индекс как показатель функции печени был понижен у 27,3%, а нарушение антитоксической функции печени обнаружено у 67,1% больных. Повышение уровня билирубина выявлено у 8,3% больных, концентрация сахара у большинства обследованных лиц была нормальной и только у меньшинства незначительно сниженной или повышенной.

Подобные данные приводит и М. Е. Семендяева с соавторами (1968). Они исследовали эти показатели при токсико-аллергических гепатитах лекарственного происхождения, а также при эпидемическом гепатите и установили, что для лекарственных гепатитов более характерно наличие аллергических проявлений другой локализации, при них в 2 раза реже, чем при эпидемических гепатитах, обнаруживается билирубинемия, более чем в 2 раза чаще встречается увеличение активности щелочной фосфатазы. Увеличение активности альдолазы и аминотрансфераз выражено соответственно на  $\frac{1}{3}$  и на  $\frac{1}{2}$  меньше, чем при вирусном гепатите.

Мы провели некоторые лабораторные исследования функции печени у больных с аллергическими проявлениями, у которых симптомы поражения этого органа не были выраженными.

Небольшая билирубинемия выявлена у 3 из 75 больных. Активность аспартат- и аланин-аминотрансфераз превышала норму также только в единичных случаях, особенно при сильно выраженной аллергии. Следует отметить, что и другие авторы (М. Д. Подильчак, 1967) приводят данные, согласно которым активность аминотрансфераз у больных бронхиальной астмой, крапивницей и дерматитами в пределах нормы.

Значительно в большей степени изменяется активность альдолазы и холинэстеразы. Активность альдолазы была увеличенной у 64% наших больных и колебалась между 10 и 27%. При бронхиальной астме ее активность была увеличенной у 45% больных и колебалась между 10 и 23%. При том же заболевании Б. И. Рудык (1964) обнаружил увеличение активности альдолазы у 12 из 26 больных. Активность холинэстеразы у 20 из 29 наблюдавшихся нами больных была уменьшена и равнялась примерно 40%. Гораздо меньше активность этого фермента снижалась при бронхиальной астме; даже при частых приступах удушья она держалась немного ниже нормы.



Таким образом, полученные нами данные показывают, что активность некоторых ферментов печени сравнительно часто меняется при аллергическом процессе.

Характер аллергического гепатита зависит от лекарственного аллергена (Roy, 1968; Klepping, 1968). По мнению последнего, цитолитическая, наиболее тяжелая, форма гепатита возникает преимущественно во время лечения изониазидом и цинхофеном, холестатическая — при лечении андрогенами, гепатиты смешанной формы чаще всего наблюдаются при применении хлорпромазина.

Goldstein (1963) наблюдал увеличение печени и селезенки аллергического происхождения от фенилбутазона. Повторная биопсия этих органов показала множественные гранулемы, напоминающие картину саркоидоза, которая исчезла вместе с другими симптомами аллергии. Автор предлагает подобную реакцию называть аллергическим саркоидом.

Течение аллергических гепатитов в основном доброкачественное: заболевание проходит через одну или несколько недель. Однако в ряде случаев оно становится затяжным, и гепатит переходит в цирроз печени (Е. И. Бронштейн, 1968). Также был описан лекарственный билиарный цирроз от продолжительного применения метилтестостерона (Glober, Wilkerson, 1968).

### ОСТРАЯ ЖЕЛТАЯ ДИСТРОФИЯ ПЕЧЕНИ

Иногда аллергическое повреждение печени быстро прогрессирует и приводит к острой дистрофии. Agress (1949) описал 5 больных, у которых хинакрин вызвал кожную сыпь, лихорадку, а потом и острую дистрофию печени, которая у 3 больных закончилась смертельным исходом. При пенициллиновой аллергии, также закончившейся летально, были обнаружены периартериит и диффузный некротический гепатит.

Ю. К. Купчинская (1954) описала больного, который страдал хронической формой гепатита и экссудативным плевритом. После 10-дневного курса лечения стрептомицином (0,5 г 2 раза в день) появилась картина острой дистрофии печени, которую подтвердили данные аутопсии.

Мы также наблюдали случай дистрофии печени от единственной инъекции стрептомицина.

Больная О., 56 лет, пенсионерка, 4 года страдала ревматоидным полиартритом. 13/IX 1962 г. ей был назначен стрептомицин, которым она раньше никогда не лечилась. После первой инъекции (0,5 г) сразу же появились тошнота, общая слабость и сердцебиение. Состояние быстро ухудшалось и через 5 минут развился анафилактический шок. Были введены адреналин, кофеин, димедрол, хлористый кальций, больная стала получать ингаляции кислорода. Общее состояние стало улучшаться, но в это время появились озноб и судороги, которые прошли от аминазина. Через несколько часов обострилась клиника артрита, а через 5 дней появились высокая температу-



ра и быстро прогрессирующая желтуха. Концентрация билирубина в сыворотке крови достигла 6,4 мг%, реакция Таката — Ара (+++). Несмотря на лечение кортизоном, γ-глобулином, инсулином, антигистаминными препаратами и поливитаминами, желтуха все усиливалась, хотя печень не была увеличенной. Больная погибла в состоянии печеночной комы. Так как другой причины не было, мы считаем, что анафилактический шок, а затем и смертельная острая дистрофия печени развились после первой и единственной в жизни инъекции стрептомицина.

В обоих случаях до развития лекарственной аллергии больные страдали заболеваниями, предрасполагающими к аллергии. При наличии хронического гепатита у первой больной печень была местом наименьшего сопротивления для развития аллергической реакции.

#### ИЗМЕНЕНИЯ В ЖЕЛЧНОМ ПУЗЫРЕ И ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКАХ

Аллергические реакции желчного пузыря и желчных протоков вызывают антибиотики, сульфаниламидные препараты, йод, экстракты печени, аминазин, ПАСК и др.

Крапивница и повышенная проницаемость капилляров вызывают аллергический холангит, холецистопатию, а спазмы желчных протоков могут быть причиной водянки желчного пузыря. Иногда больной замечает, что острая боль в проекции желчного пузыря появляется после приема соответствующего лекарства.

#### ПАНКРЕАТИТ

Между печенью, желчными протоками и поджелудочной железой существует тесная функциональная связь. Логично, что и аллергический процесс может одновременно распространиться на все эти органы.

Аллергический панкреатит — сравнительно редкое заболевание, хотя экспериментально доказано, что при сенсibilизации чужеродным белком или бактериальными токсинами может развиваться даже острый некроз поджелудочной железы.

Как указывают разные авторы, острые панкреатиты иногда встречаются у больных с аллергическими процессами, например у болеющих бронхиальной астмой, экземой, крапивницей, при лекарственной, сывороточной и алиментарной аллергиях. Rich (1962) представил случай, когда во время лечения сульфатиазолом развился смертельный узелковый периартериит с эозинофильной и моноклеарной инфильтрацией, а также некрозом паренхиматозных клеток поджелудочной железы. О. С. Кочнев (1968) описал больного холецистопанкреатитом, при лечении которого тразилолом ухудшилось общее состояние, появилась острая аллергическая реакция кожи и пищеварительного тракта.



Мы также наблюдали больную, страдавшую хроническим холецистопанкреатитом, при обострении которого был назначен тразилол. Пятое введение (20 000 ЕД) этого антиферментного препарата вызвало слабость, головокружение, онемение конечностей и тремор тела. Пульс 54 удара в минуту, артериальное давление неизмеримое. Срочно были введены норадреналин, мезатон, преднизолон, гидрокортизон, ДОКСА, кордиамин, однако состояние улучшилось только после повторного введения упомянутых выше средств, инсулина, глюкозы и витаминов. Через 2 дня снова была введена небольшая (5000 ЕД) доза тразилола, которая вызвала гипотонию.

Лечение. Аллергические изменения печени, желчных путей и поджелудочной железы лечатся общими десенсибилизирующими средствами, а также лекарствами, применяемыми для лечения аналогичных заболеваний другой этиологии.

## ИЗМЕНЕНИЯ В МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЕ

### ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК

Причиной аллергических поражений почек являются сульфаниламидные препараты, антибиотики, золото, йод, фенобарбитал, бутадиион, сыворотки, димедрол и др. Niemand-Andessen (1958) изменения, вызванные сульфаниламидными препаратами, объясняет общей аллергической реакцией кровеносных сосудов, проявляющейся клиникой нефрита. Такое мнение подтверждает и В. Д. Агиенко (1965), наблюдавший больного, у которого меркузал и новурит вызвали генерализованный геморрагический васкулит с гематурией и протеинурией. Если повреждаются кровеносные сосуды интерстициальной ткани, то развивается нефротическая форма воспаления почек. Murphy с соавторами (1944) описали 14 больных сульфаниламидным нефрозом, у 13 из которых он закончился летально.

Острые нефриты, вызванные антибиотиками, описали А. Я. Пытель (1959), Singer и Staneska (1961), изменения типа нефроза — Langer и Rust (1958), протеинурию, гематурию и цилиндрурию — А. Л. Либов (1958), В. Я. Шлапоберский (1957), Lowell (1955) и др. Е. М. Тареев (1958) в своей монографии «Нефриты» указывает, что сульфаниламидные препараты и пенициллин могут быть причиной диффузного нефрита и недостаточности функции печени. Он же (1968) отмечает, что лекарственные поражения почек ограничиваются только незначительными изменениями: описан ряд достоверных наблюдений типа диффузного нефрита при сенсibilизации к пенициллину, в том числе скоротечный злокачественный нефрит.



Мы наблюдали 2 больных, у которых гематурия, протеинурия и цилиндрурия появились после анафилактического шока от стрептомицина и тиамина и у одного больного с кратковременной азотемией и гематурией, вызванными пенициллином и продолжавшимися 10 недель. Еще у одной наблюдавшейся нами больной аллергическую реакцию с анурией вызвал контрастный препарат диодон.

Приводим выписку из истории болезни.

Больная Е., 53 лет, домохозяйка, страдала хронической формой пиелостита. Йодная проба была у нее отрицательной, и она хорошо перенесла внутривенное введение диодона (12/XI 1968 г.). Через 3 дня через катетер был введен в лоханки почек этот препарат, в результате чего у больной появились тошнота, рвота, слабость, анурия и обильная гематурия, а затем и острая морбилиформная сыпь с зудом кожи. От димедрола, эуфиллина и аскорбиновой кислоты анурия прошла, сыпь уменьшилась. На следующий день температура поднялась до 40°, снова появились обильная сыпь, яркое покраснение на местах гематом после инъекций, отек ушных раковин и рук, лейкоцитоз, эозинофилия и небольшая гиперазотемия, которой раньше не было. РОЭ от 16 мм в час ускорилась до 37 мм в час. Пенициллин и стрептомицин были отменены и назначены эритромицин, гидрокортизон, димедрол, рутин, глюконат кальция, аскорбиновая кислота, эфедрин. Через 5 дней аллергическая реакция прошла, хотя лейкоцитоз и эозинофилия держались еще неделю.

По литературным данным (Е. М. Тареев и Е. Я. Северова, 1963) и нашим наблюдениям, аллергические изменения почечных кровеносных сосудов бывают тесно связаны с геморрагическим васкулитом и увеличением проницаемости стенки сосудов, особенно при анафилактических шоках.

#### ИЗМЕНЕНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Langer и Rust (1958) описали цистопиелит антибиотического происхождения. В. В. Постников (1958) наблюдал больного, у которого во время анафилактического шока появилась резкая боль в области мочевого пузыря. Niemand-Anderssen (1958) указывает, что аллергия к сульфаниламидным препаратам со стороны мочевыделительной системы проявляется дизурией, позывами к частому мочеиспусканию, поллакиурией, болезненным мочеиспусканием и спастической почечной коликой. Haber (1958) описал уретрит и макулезную сыпь, вызванные фенолфталеином.

В руководимой нами клинике не раз приходилось встречаться с аллергическими проявлениями подобного характера. Приводим случай острого цистита с явлениями пиелонефрита от йодистого калия.

Больной М., 76 лет, пенсионер, поступил 20/VIII 1966 г. Ряд лет он болел бронхиальной астмой и пневмосклерозом с легочным сердцем и лечился дигиталисом, днафиллином, эфедрином, преднизолоном, новуригом и йодистым калием. 11/IX 1966 г. больной стал мочиться чаще и болезненно.



При анализе мочи полное поле зрения эритроцитов, 10—16 лейкоцитов и 1,65%, а через 2 дня — 6,6% белка. Через 2 дня появились зуд и покраснение кожи, отек правой ладони с пузырьем, наполненным прозрачным экссудатом; лейкоцитоз повысился от 7900 до 16 400 в 1 мм<sup>3</sup> крови. После отмены йода и назначения антигистаминных препаратов в течение 10 дней аллергическая реакция прошла. При расспросе больного выяснилось, что несколько лет назад он получил небольшую рану руки и смазал ее настойкой йода. Смазанное место, а затем и вся кожа этой руки покраснели, и на ней появилась уртикарная сыпь.

Мы также наблюдали больную, которая была чувствительна к пенициллину и яичному белку. Контакт с пенициллином или кожная проба с ним вызывали у нее болезненное и частое мочеиспускание, наблюдалась протеинурия.

Частое мочеиспускание, иногда до 20 раз в сутки, вызывает и анафилактический шок. При тяжелом шоке в бессознательном состоянии не так редко наблюдается непроизвольное мочеиспускание.

#### ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЛОВЫХ ОРГАНАХ

Аллергические реакции в половой системе, вызванные лекарствами, исследованы недостаточно, особенно у мужчин. McLeod (1962) описал больного, у которого аллергическая реакция к мертиолату проявилась нарушением сперматогенеза, а также 2 случая стерильности при острой пенициллиновой аллергии.

Мы наблюдали больного, страдавшего инфильтративным туберкулезом легких. При лечении стрептомицином у него появились дерматит, нарушение функции мискарда и двусторонний эпидидимит и простатит. Биологические и патологические исследования опровергли туберкулезное происхождение изменений. Подобный случай описал и Pastinszky (1959), когда повторная инъекция противостолбнячной сыворотки вызвала сывороточную болезнь, уретроцистит, эпидидимит и картину сперматоцистита. Однако более убедительных данных об аллергических изменениях в мужских половых органах нет.

У женщин аллергические реакции в генитальной системе встречаются не так редко. Известно покраснение и отечность слизистой оболочки влагалища от применения противозачаточных средств, в состав которых входит хинин и мышьяк. Rust (1958) указывает, что в 20% случаев *fluor vaginalis* — аллергического происхождения. Как причина аллергических реакций указано местное применение пенициллина и других лекарств. Мы наблюдали больную, у которой причиной острого вульвовагинита была таблетка амидопирин, а через месяц раствор реопирин, введенный внутримышечно. У 2 других женщин зуд наружных половых органов вызвали осарсол и биомицин.



Большое число экспериментальных и клинических данных имеется об аллергических реакциях матки. В литературе указано, что кортикостерониды нарушают менструальный цикл, вызывают аменорею. Псевдоменструальное кровотечение довольно часто наблюдается во время анафилактического шока или после него. Такие явления мы наблюдали при шоке от пенициллина, бициллина, АКТГ и скипидара. Кровотечение, вызванное пенициллином, у одной больной началось через 3½ часа, а у другой — через 10 часов от начала анафилактического шока, такое же явление, вызванное АКТГ, — после 16 и 20 часов. До появления крови эти больные чувствовали боли в нижней части живота и позывы на мочеиспускание и дефекацию. Кровотечение обычно продолжается от нескольких часов до 7—10 суток и больше. У одной больной сравнительно небольшое кровотечение появилось через 2 часа от начала шока, а затем 2 суток продолжавшееся кровотечение началось только на следующий день. Кроме псевдоменструального кровотечения, могут появиться нарушения менструального цикла другого характера. Мы наблюдали больную, чувствительную к нескольким медикаментам, у которой профессиональный контакт с пенициллином провоцировал менструации через каждые 2 недели.

Возникает вопрос, как действует аллерген на беременную матку. Masny (1956) описал пенициллиновый анафилактический шок у женщины на VI месяце беременности, который не оказал отрицательного влияния на течение беременности. Ребенок родился нормальным. Однако ряд авторов отмечает в таких случаях некоторые патологические явления. К. А. Каришева (1956), обследовавшая 100 беременных женщин, леченных пенициллином, установила, что 6 из них не выносили плода до конца, а у 20 на 2-й день после родов началось кровотечение из матки, которое остановилось примерно через 3 дня. С. А. Якунер (1957) описал случай, когда после второго пенициллинового шока произошел аборт.

Таким образом, можно было сделать вывод, что матка, как и другие гладкомышечные органы, может реагировать на аллерген спазмом. Хотя экспериментально установлено (В. Б. Римкевичуте, 1954), что у крольчих во время беременности сегмент матки, где находится эмбрион, не реагирует на воздействие аллергена.

У беременных женщин аллергические реакции встречаются довольно редко может быть и потому, что в этом периоде они сами избегают приема всяких лекарств. Э. Гутманас (1965) проводил противорецидивные курсы лечения бициллином 24 болеющих ревматизмом беременных женщин, однако аллергическая реакция (сравнительно легкий дерматит) появилась только в одном случае. У наблюдавшихся нами больных общая аллергическая реакция во время беременно-



сти заметного влияния на половую сферу не оказала. Таким образом, создается впечатление, что беременная матка в отношении сенсibilизации находится в своеобразном «автономном» состоянии, которое исчезает после родов.

### ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

При повреждении почек назначают глюкокортикоиды, препараты кальция, поливитамины. При аллергическом цистите применяются антигистаминные препараты, кальций, витамин С, а при позывах на частое мочеиспускание и почечных коликах еще и спазмолитики, а также успокаивающие лекарства. В более тяжелых случаях назначают глюкокортикоиды. Для лечения вагинитов местно применяются гидрокортизон или другие препараты глюкокортикоидного действия. Антигистаминные препараты в таких случаях менее эффективны.

При нарушении менструального цикла или в случаях псевдомenstrуального кровотечения пригодна общая гипосенсибилизирующая и симптоматическая терапия. Диета аналогична диете при нефрите и циститах другого происхождения.

### ИЗМЕНЕНИЯ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ И ПСИХИКЕ

#### МЕНИНГИТ, ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ И ЭНЦЕФАЛИТ

Аллергические изменения в головном мозге вызывают лекарства, применяемые разными способами, в том числе и перорально. Условия для проникновения лекарства в головной мозг создает увеличенная проницаемость гемато-энцефалического барьера вследствие разных заболеваний головного мозга: злокачественных опухолей, сифилиса, сепсиса и др. Nowak (1959) наблюдал 3-месячного ребенка, у которого после пневмококкового менингита развилась аллергия к пенициллину и сульфатиазолу, проявившаяся симптомами асептического менингита. Huber (1954) описал 2 смертных случая от пенициллина. У одной больной при лечении трофической язвы голени мазью, а затем инъекциями пенициллина на 4-й день появились симптомы острого поражения головного мозга и крапивница. Больная погибла. Во время аутопсии установлен геморрагический псевдоэнцефалит. Другая больная получила однократно 1 000 000 ЕД пенициллина, от которого появилась тяжелая клиническая картина заболевания головного мозга. Во время аутопсии найдена гиперемия и периваскулярный отек. Обе описанные выше больные болели сифилисом.



И. П. Лернер (1964) наблюдал энцефалопатию и менингоэнцефалит при анафилактическом шоке, а О. И. Харитонов (1959) у больной, погибшей от стрептомицинового анафилактического шока, установил отек мягких оболочек головного мозга. Аллергический энцефалит, вызванный профессиональным контактом с антибиотиками, наблюдала С. М. Яковлева (1965), а неврит, полиневрит, менингит, энцефалит и энцефаломиелит — от сульфаниламидных препаратов, пенициллина, стрептомицина, хлорамфеникола — Walter и Heilmeyer (цит. по Heintz, 1966).

Наблюдавшиеся нами больные жаловались на головные боли разной интенсивности, нередко сочетавшиеся с другими симптомами аллергии. У одной больной пенициллин вызвал сильную головную боль, затем — приступ бронхиальной астмы, боли в области кишечника и ускоренную перистальтику. Больные также часто жаловались на головокружение, иногда на бессонницу, повышенную потливость, парестезии и тремор рук. Во время анафилактического шока наблюдалось затемнение или полная потеря сознания.

У одного нашего больного клинику менингита с нарушением ориентации, непроизвольным мочеиспусканием, высокой температурой, а также с аллергической реакцией кожи и крови вызвал тетрациклин, который принимался для лечения бронхита.

Иногда изменения в нервной системе являлись результатом анафилактического шока: у одного больного мы отметили головную боль, головокружение, нарушение ориентировки на местности и положительный симптом Кернига. В нескольких случаях бициллин был причиной тяжелой анафилактической реакции, сопровождавшейся приступами судорог, а стрептомицин — судорог и болей в области позвоночника.

Сравнительно часто аллергическое состояние проявляется симптомами упорной неврастении, которые отвлекают внимание врача в другом направлении, и аллергическое заболевание остается неустановленным. В таких случаях нередко создается своеобразный порочный круг: неврастенический фон создает благоприятные условия для сенсибилизации, а сенсибилизация углубляет и обостряет клинику неврастении.

Спазмы соответствующих кровеносных сосудов и отек, вызванные аллергическим процессом, могут быть причиной синдрома Меньера. Chladek (1964), наблюдавший 30 лиц с этим синдромом, установил, что большинство из них болело и другими аллергическими заболеваниями: вазомоторным ринитом, бронхиальной астмой, экземой, алиментарной аллергией и др.

Сенсибилизация важна и для развития мигрени, поэтому Kämmerer (1936) указывает, что в таких случаях всегда надо стараться установить аллерген, вызывающий спазмы или рас-



ширение мозговых сосудов, или отек мозговых оболочек. По мнению Lehoczky (1963) и Niemand-Anderssen (1958), мигрень у 60—70% больных имеет аллергическую природу. Она часто сочетается с крапивницей, вазомоторным ринитом, отеком Квинке и бронхиальной астмой. Также установлено, что у лиц, которые жалуются на частые головные боли, крапивница, экзема и другие симптомы аллергии встречаются в 2 раза чаще, чем у здоровых лиц.

Разные аллергены играют важную роль в патогенезе некоторых форм эпилепсии. Эпилептические приступы при лечении пенициллином отмечает Н. У. Усманов (1957). Мы также наблюдали больную, у которой после инъекции бициллина возобновились приступы эпилепсии, не повторявшиеся уже 7 лет. Приступы эпилепсии иногда появляются вместе с мигренью и другими аллергическими реакциями.

#### НЕВРАЛГИИ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕВРИТЫ

Аллергические реакции периферических нервов — невралгии, невриты и полиневриты — обычно вызывают лечебные сыворотки и вакцины, а иногда и лекарственные или пищевые аллергены. Г. Л. Александер (1958) указывает, что сульфаниламидные препараты могут быть причиной воспаления зрительного нерва и полиневрита, клиника которого выявляется во время лечения или после него и продолжается до 10 месяцев или даже до 2 лет. Склонные к рецидивам сульфаниламидные невриты и парезы описывает и Lehoczky (1963). На периферические невриты, возникшие при лечении антибиотиками, указывает А. Л. Либов (1958), В. В. Постников (1958) и др.

Мы также наблюдали случай стрептомицинового полиневрита, который и приводим ниже.

Больной И., 73 лет, пенсионер, болел хроническим бронхитом, при обострении которого был назначен стрептомицин. Но уже от первой инъекции этого антибиотика появились мышечные боли, особенно в ногах. Однако лечение стрептомицином не было прекращено и продолжалось еще 4 дня, вследствие чего упомянутые выше симптомы усилились. Кроме того, появилась выраженная общая слабость, жжение и боли в горле и полости рта, голос охрип, ноги стали неподвижными — больной их передвигал с помощью рук. Появились боли в суставах и мышцах рук. 21/XI 1968 г. при осмотре стоматолога и невропатолога слизистая оболочка полости рта гиперемирована, язык красный, с афтами. Голосовые связки красные, утолщены, надгортанник увеличен (pharyngolaryngitis et stomatitis); болезненность в проекции бедренного нерва (neuralgia n. femoralis bilateralis). В крови: лейкоцитов 7400, эозинофилов 1%, сегментоядерных 71%, лимфоцитов 26%, моноцитов 2%; РОЭ 45 мм в час. В ликворе реакция Панди (—), белка 0,09%, сахара 80 мг%, цитоз — 5 клеток в 1 мм<sup>3</sup>. При лечении димедролом, глюконатом кальция, реопирином, витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>12</sub> и С состояние улучшилось. Однако через несколько дней появились субфебрильная температура, конъюнктивит, отек век, зуд кожи и макулезная сыпь.



Эти симптомы прошли после отмены витаминов  $B_1$  и  $B_{12}$ . 14/III констатирован невропатологом неврит седалищного нерва. Назначен преднизолон и дибазол. Через неделю осталась только ишиалгия; лейкоцитов 5500, в желудочном соке наблюдалась ахлоргидрия. Больной выписан 20/III в хорошем состоянии.

А. Д. Адо (1959), широко анализируя связь аллергии с поражениями нервной системы, пишет, что полиневриты, вызванные некоторыми вакцинами и лекарствами (например, сальварсаном), сопровождаются парезами, гипертензией и даже атрофией некоторых мышечных групп. Иногда распознать аллергические параличи мешают суставные боли того же происхождения (Mosonyi, 1959).

Значительную роль аллергии в развитии невралгии тройничного нерва отметил Hanes (1962), который указывает, что при постоянной или временной ахилии гистамин и другие сенсibiliзирующие вещества легко попадают из желудка в кровяное русло и вызывают у сенсibiliзированных людей местную крапивницу в оболочках тройничного нерва, вследствие чего возникает вторичная невралгия.

Начало аллергических невритов часто сочетается с другими симптомами аллергии. Течение невритов сравнительно продолжительное: от 2 до 6 месяцев и более. Параличи появляются после 1—2 недель от начала аллергической реакции. Прогноз ухудшается при развитии мышечной атрофии.

#### НАРУШЕНИЯ ПСИХИКИ

Описаны нарушения психики, вызванные синтомицином (З. В. Матюшина, 1958; Е. М. Тареев, 1960), биомицином (Е. Я. Северова, 1969), хлорамфениколом (Kalina, 1956), эфедрином (Herridge и A'Brook, 1968), пенициллином (Wolfson et al., 1963) и др. Обычно наблюдается картина психоза, проявляющаяся на 3—4-й день лечения сенсibiliзирующим препаратом. Больные становятся возбужденными, пугливыми, скрываются от медицинского персонала; у них появляются идеи преследования, слуховые и зрительные галлюцинации, иногда депрессия. Однако при отсутствии других симптомов аллергии их трудно отличить от токсических реакций.

Мы наблюдали больную, которая при лечении стрептомицином стала возбужденной, жаловалась на сердечные и мышечные боли, а через день на вопросы начала отвечать детским голосом, метаться в постели, громко говорить с собой, скрываться под одеялом от «падающих с потолка яблок». Через 3 дня после отмены стрептомицина эти явления исчезли, хотя неустойчивое настроение и сыпь на коже наблюдались еще в течение недели. Имеются мнения, что в патогенезе шизофрении участвует также и аллергический компонент.



## ЛЕЧЕНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ПСИХИКИ

При аллергических менингитах и энцефалитах применяется общая десенсибилизирующая терапия. При мигрени рекомендуются антигистаминные препараты, эуфиллин, никотиновая кислота и барбитураты, а в случаях синдрома Менье-ра — еще и курс инъекций гистаминового азспротенна. Невралгии и полиневриты лечат поливитаминами, амидопирином, ацетилсалициловой кислотой и глюкокортикоидами.

При эпилепсии и психических расстройствах, кроме десенсибилизирующих средств, применяется и другая, принятая в таких случаях терапия.

## ИЗМЕНЕНИЯ В КРОВИ

### ЛЕЙКЕМОИДНАЯ РЕАКЦИЯ И ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ

Лейкемоидная реакция при лекарственной аллергии встречается редко. М. Д. Тушинский и А. Я. Ярошевский (1959) указывают, что она появляется от приема сульфаниламидных препаратов. В. Г. Кукес и Н. Ю. Вольфсдорф (1958) описали пенициллиновую лейкемоидную реакцию наряду с аллергическими изменениями других органов. В. Б. Усман (1962) отметил данную реакцию при лечении фонуритом.

Мы наблюдали лейкемоидную реакцию у 3 больных. У одного она появилась на 4-й день лечения норсульфазолом хронической пневмонии наряду с аллергическими реакциями кожи, пищеварительного тракта и гипотонией. Число лейкоцитов поднялось от 11 400 до 38 600 в  $1 \text{ мм}^3$  крови. В лейкограмме преобладали палочкоядерные (15%) и сегментированные (72%) нейтрофилы. У другого больного, страдавшего гриппом, причиной лейкемоидной реакции (48 500 лейкоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  крови) был этазол; в лейкограмме выявлено 80% сегментоядерных нейтрофилов.

Третий больной, 18-летний студент, лечился стрептомицином по поводу инфильтративного туберкулеза легких. Седьмая инъекция данного антибиотика вызвала анафилактический шок, после которого число лейкоцитов поднялось от 6900 до 32 400 в  $1 \text{ мм}^3$  крови, в лейкограмме миелобластов 2%, миелоцитов 1%, юных 4%, палочкоядерных 30%, сегментоядерных нейтрофилов 47%, лимфоцитов 7% и моноцитов 9%. Изменения крови исчезали у больных через 2 недели.

Кроме кратковременных лейкемоидных реакций, иногда развивается острый лейкоз. Е. М. Тареев и Е. Я. Северова (1967) полагают, что в случаях сильного антигенного раздражения в клетках, в том числе и элементах костного мозга, преобладают реакции альтерации — распада клеток, а при более слабом воздействии антигена — реакции пролиферации с повышенной продукцией клеток. Если чрезмерная пролиферация клеток не прекращается и не подвергается обратному развитию, возможно перерастание процесса из лейкемоидного в истинный лейкемический.



Мы наблюдали больную, которая по поводу субфебрильной температуры в течение нескольких недель лечилась пенициллином и стрептомицином, а после установления диагноза милиарного туберкулеза (5/III) — стрептомицином и фтивазидом. При поступлении печень, селезенка и лимфатические узлы не увеличены, гемоглобина 53%, лейкоцитов 3400, эозинофилов 1%, палочкоядерных 2%, сегментоядерных 51%, лимфоцитов 42%, моноцитов 4%. После кратковременного улучшения состояние больной стало ухудшаться; эритроцитов 2 700 000, гемоглобина 45%, лейкоцитов 2800, эозинофилов 5%, палочкоядерных 6%, сегментоядерных 47%, лимфоцитов 33%, моноцитов 9%, плохо перенесла переливание крови. Увеличились печень, селезенка и лимфатические узлы. 10/VI стрептомицин отменили (получила 67 г). Анализ крови: Hb 46%, эр. 2 390 000, л. 1400, с. 41%, п. 7%, лимф. 32%, мон. 2%, м. 18%. В стерильном пунктате миелобластов 82%. Установлен диагноз острого миелолейкоза. Патологоанатомически подтвержден диагноз милиарного туберкулеза, при лечении которого развился острый миелолейкоз.

Конечно надо думать, что и острая форма туберкулеза легких могла оказать влияние на функцию кроветворного аппарата и способствовать развитию острого лейкоза.

### ЛЕЙКОПЕНИЯ И АГРАНУЛОЦИТОЗ

Лейкопению и агранулоцитоз могут вызывать сравнительно многие лекарства. Чаще всего их причиной бывают амидопирин, бутадон, тиюрацил, реже — салицилаты, барбитураты, антибиотики, антитуберкулезные лекарства, антигистаминные препараты (Т. С. Истаманова и В. А. Алмазов, 1961; А. А. Крылов, 1958; Gronemeyer, цит. по Heintz, 1966, и др.). При развитии лейкопении и агранулоцитоза важную роль играют аутоантитела и фагоцитоз. Meyler (1955), Ю. К. Купчинская (1959) установили, что при лекарственной аллергии в крови появляется аутофагоцитоз гранулоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов или эритроцитов.

Первые симптомы агранулоцитоза обычно появляются скоро, спустя 5—10 дней, а иногда через несколько недель или месяцев от начала лечения соответствующим лекарством. Встречается и профессиональный агранулоцитоз у медицинских работников, рецидивирующий от повторного контакта с сенсibilизировавшим лекарством.

Аллергический агранулоцитоз имеет острое или хроническое течение. Острая форма болезни начинается нехарактерными симптомами — слабостью, головной болью, лихорадкой и ознобом, болями в конечностях, тахикардией и гипотонией. Через несколько дней выявляется картина инфекционного заболевания, агранулоцитарная ангина и большая слабость. Иногда бывает небольшая желтуха паренхиматозного или гемолитического происхождения. Печень и селезенка обычно не увеличиваются. Иногда прощупываются шейные лимфатические узлы.



В периферической крови наблюдаются резко выраженная лейкопения и относительная или абсолютная нейтропения. Число лимфоцитов нередко также бывает уменьшено, а моноцитов — нормальное или увеличенное. Число тромбоцитов и эритроцитов обычно не изменяется, особенно если отсутствует кровотечение. В пунктате грудины сначала преобладают

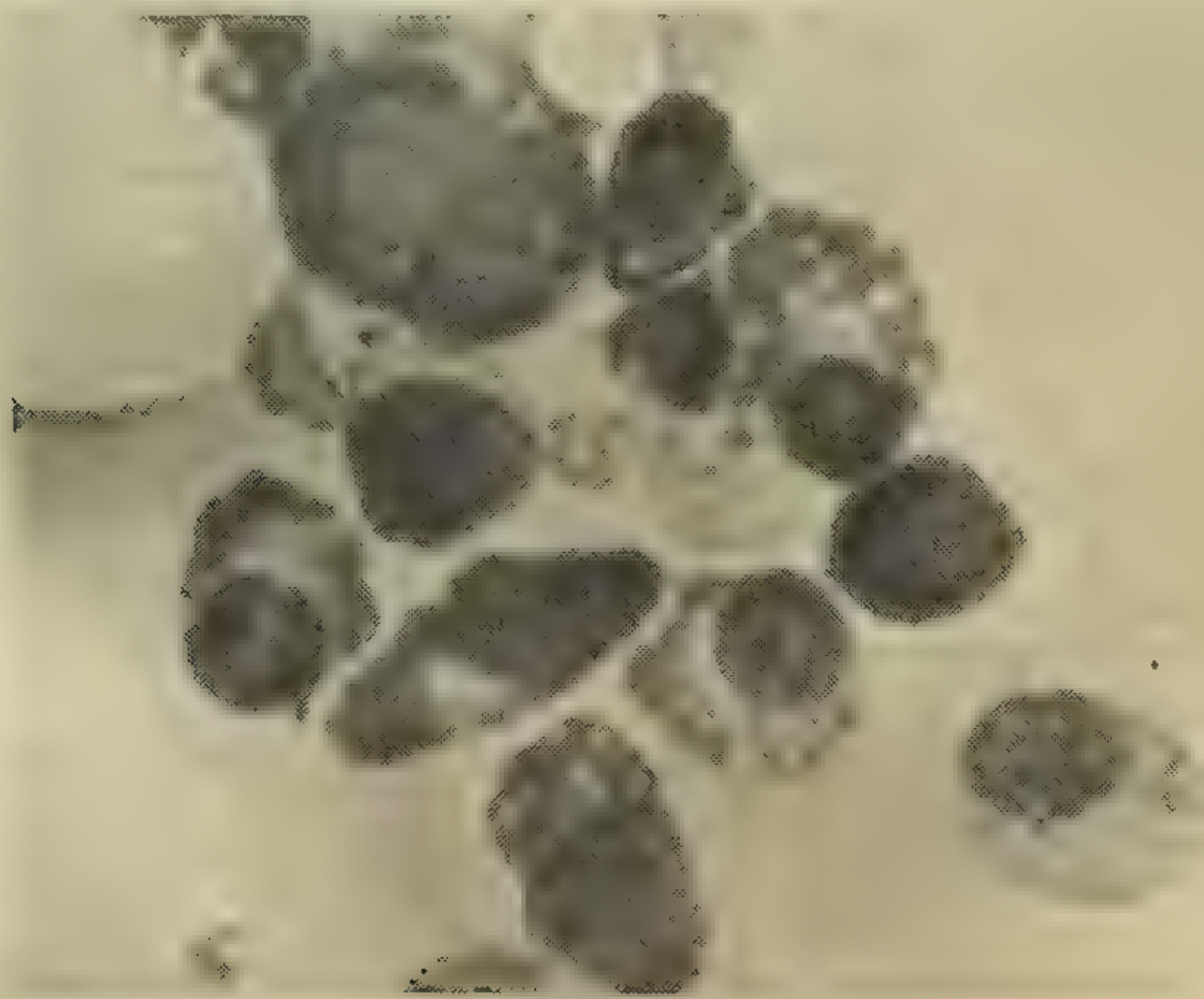


Рис. 26. Костный мозг при остром агранулоцитозе от амидопирина. Отсутствуют клетки гранулоцитарного ряда. Увеличено количество плазматических и ретикулярных клеток (по Andre с соавторами).

зрелые миелоциты, позже — миелобласты, а потом — только плазматические и ретикулярные клетки (рис. 26). В сыворотке крови обнаруживаются лейкоагглютинины.

Прогноз ухудшает распространенная очаговая инфекция, вызывающая септическое состояние, а улучшает вовремя начатое интенсивное лечение.

Иногда больные погибают в течение нескольких дней даже от незначительных доз медикамента, вызвавшего агранулоцитоз.

При продолжительном применении препаратов группы пиразолона или сульфаниламидных препаратов иногда развивается хронический аллергический агранулоцитоз. В таких случаях симптомы заболевания выявляются медленно, позднее присоединяются ангина, фурункулез, пневмония, холецистит и даже сепсис.

#### АНЕМИИ

Анемии при  
ко. Е. Я. Северова  
и 15 больных; у 4  
стрептоцидом. ам  
чев (1966) указыва  
могут быть хинин, х  
пенициллин и хлорпр  
ский характер. В те  
ление эритропоэза.  
дифических антит  
аллергией мы обна  
у одного больного.  
шеле количества э

#### ИЗМЕНЕНИЯ ЧИ

При лекарстве  
боцитопения. Ес пр  
глуксин, новокаин,  
дион, ПАСК, стрепт  
сульфаниламидов  
чев, 1966, и др.). За  
вые часы попадания  
списал случай, когд  
препарата для кони  
несколько часов вы  
а на следующий де  
тромбоциты! Первым  
чаях бывают тром  
образовании тром  
плазмы мегакарио  
стенки капилляро



Иногда среди медицинских работников, особенно медицинских сестер, агранулоцитоз начинается при лечении больных соответствующим лекарством, а его обострения получают при профессиональном контакте с этим лекарством.

Dittrich (1955) полагает, что антибиотики могут не только уменьшить количество лейкоцитов, вызывая лейкопению, но и вызвать качественные изменения, т. е. ослабление фагоцитарной функции лейкоцитов. Поэтому иногда при явной лейкопении клинические симптомы агранулоцитоза не проявляются и в то же время при достаточном количестве лейкоцитов могут наблюдаться клинические симптомы агранулоцитоза.

### АНЕМИЯ

Анемии при лекарственной аллергии встречаются редко. Е. Я. Северова (1969) из 222 больных наблюдала анемию у 15 больных; у 4 из них причиной ее был гемолиз, вызванный стрептоцидом, амидопирином и антибиотиками. В. Т. Цончев (1966) указывает, что причиной аллергических анемий могут быть хинин, хинидин, фенацетин, антистин, ПАСК, пенициллин и хлорпромазин. Эти анемии имеют гемолитический характер. В тяжелых случаях возможно полное подавление эритропоэза. Диагноз подтверждается наличием специфических антител. Из 500 больных лекарственной аллергией мы обнаружили аллергическую анемию только у одного больного. Кратковременное незначительное уменьшение количества эритроцитов встречается несколько чаще.

### ИЗМЕНЕНИЯ ЧИСЛА ТРОМБОЦИТОВ

При лекарственной аллергии иногда развивается тромбоцитопения. Ее причиной могут быть хинин, хинидин, ди-гитоксин, новокаин, салицилаты, кодеин, амидопирин, бутад-ион, ПАСК, стрептомицин, фенобарбитал, окситетрациклин, сульфаниламидные препараты и другие лекарства (В. Т. Цончев, 1966, и др.). Заболевание начинается внезапно, уже в первые часы попадания аллергена в организм. Stacher (1966) описал случай, когда от перорального приема 3 г билоптина, препарата для контрастирования желчного пузыря, уже через несколько часов выявилась клиника острой тромбоцитопении, а на следующий день не было найдено в крови ни одного тромбоцита! Первыми клиническими симптомами в таких случаях бывают пурпура и гематурия. Число мегакариоцитов и образование тромбоцитов в костном мозге обычно нормальные. В тяжелых случаях наблюдается вакуолизация прото-плазмы мегакариоцитов и исчезновение тромбоцитов (рис. 27). Стенки капилляров становятся хрупкими. Число лейкоцитов



обычно нормальное, а количество эритроцитов зависит от степени кровопотери.

После устранения причины острая тромбоцитопения обычно проходит через 7—10 дней. При повторном попадании аллергена в организм она быстро, даже через 30—60 минут, рецидивировать. Иногда после устранения причины тромбоцитопения не проходит и становится хронической. Это объясняется повреждением лекарствами структуры ДНК соматических

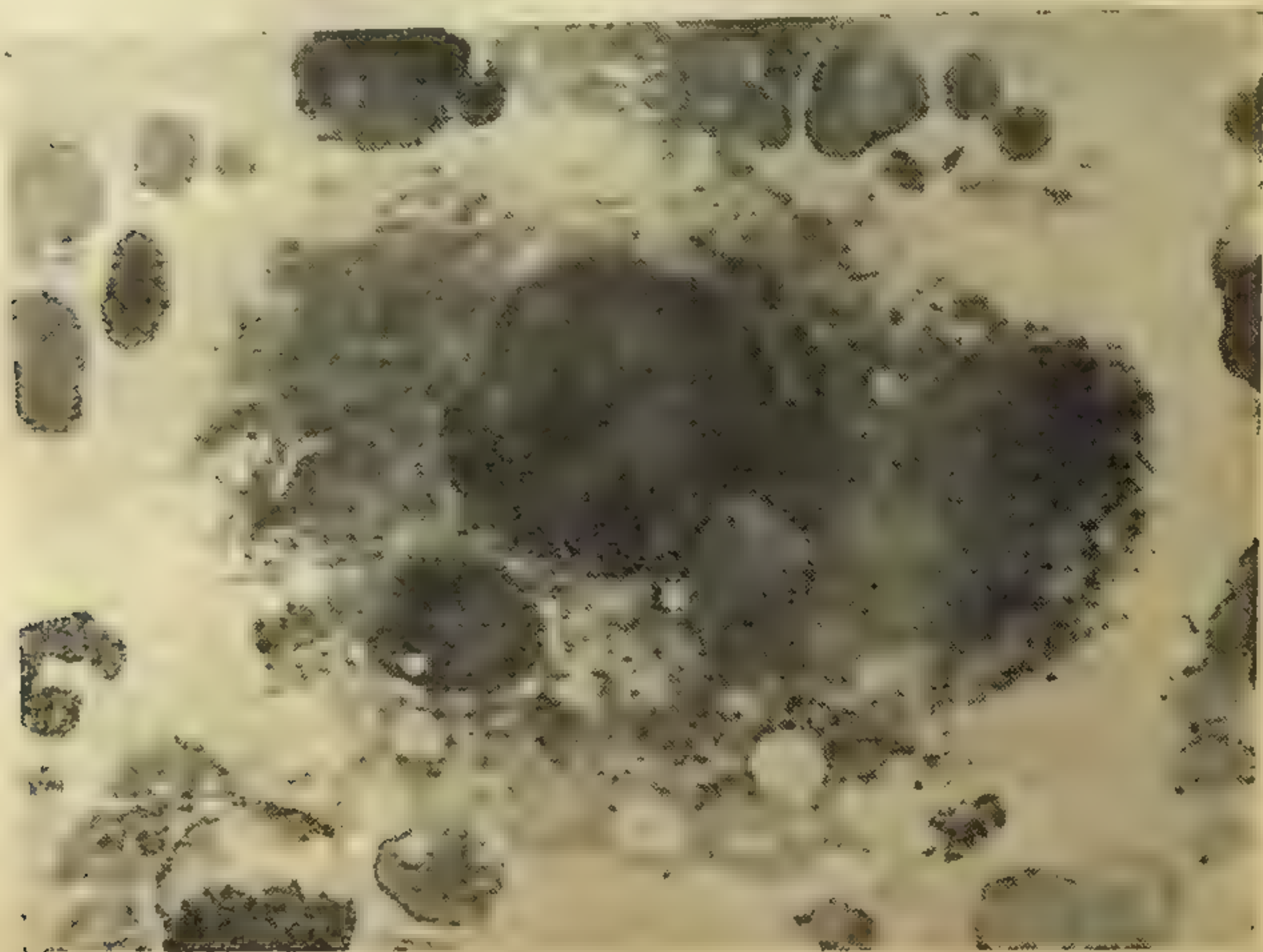


Рис. 27. Костный мозг при тромбоцитопении от неосальварсана. Плазма мегакариоцитов с вакуолями, отсутствует образование тромбоцитов (по Alpar с соавторами).

клеток, вследствие чего нарушается передача информации, нужной для нормального белкового синтеза, образуется чуждый организму белок (Ю. К. Купчинскас, 1963).

В период улучшения иногда наблюдавшуюся тромбоцитопению заменяет компенсаторный тромбоцитоз. Число тромбоцитов у наблюдавшихся нами больных иногда достигало 700 000 в 1 мм<sup>3</sup> крови.

#### ПАНЦИТОПЕНИЯ И ПАНМИЕЛОФТИЗ

При лекарственной аллергии иногда одновременно вырабатываются антитела против лейкоцитов и тромбоцитов (Schubert, 1967) или против всех трех групп форменных элементов крови. Таким образом, поражается не только периферическая кровь, но и костный мозг, и развивается острая панцитопения.



Причиной панцитопении могут быть левомецетин, пенициллин, стрептомицин, тетрациклин, сульфаниламидные препараты, бутазолидин, акрихин, реже АКТГ, гепарин, инсулин и другие лекарства. На сравнительно частые гемаллергозы — агранулоцитоз, тромбоцитопению, панцитопению и даже панмиелофтиз — при лекарственной аллергии также указывают Е. М. Тареев и Е. Я. Северова (1967).

Клинические симптомы этого заболевания могут выявиться быстро или развиваться медленно, постепенно. При острой панцитопении больные жалуются на сильную общую слабость, повышается температура тела; характерна петехиальная сыпь, а затем наблюдаются и обширные кровоизлияния, и септическое состояние. Устранение причины заболевания в таких случаях не спасает больного — он погибает в течение 2—3 недель от панмиелофтиза.

В случаях хронической формы болезни неделями и месяцами прогрессируют слабость и анорексия, больной потеет, снижается вес тела. Постепенно нарастают анемия с патологическими формами эритроцитов, тромбоцитопения (ниже 100 000 тромбоцитов) и лейкопения (около 1000 лейкоцитов в 1 мм<sup>3</sup> крови) и, наконец, присоединяется сепсис. Нередко появляется некроз слизистой оболочки полости рта, особенно мягкого неба. В результате резорбции объемистых гематом увеличивается количество непрямого билирубина и появляется желтуха. В зависимости от преобладающих изменений крови иногда ошибочно ставится диагноз апластической анемии, агранулоцитоза или тромбоцитопении. Установить правильный диагноз помогает тщательное исследование периферической крови и пунктата костного мозга.

В стернальном пунктате обнаруживается ожирение с обеднением клеточных элементов костного мозга. Мегакариоциты отсутствуют, наблюдается относительное увеличение количества ретикулярных и плазматических клеток. Встречаются единичные нормобласты или макробласты с атипичными ядрами, напоминающие мегалобласты. Иногда в костном мозге изменения бывают небольшие, даже наблюдается гиперплазия с выраженным нарушением эритропоэза. В случаях с гиперплазией в костном мозге возможно восстановление *ad integrum*.

Мы наблюдали 3 случая летально закончившегося панмиелофтиза. У одной больной причиной его был стрептомицин, у другой — уросульфам, а третья больная, выписку из истории болезни которой представляем ниже, погибла от препаратов группы пиразолон, принятых для лечения радикулита.

Больная Б., 58 лет, пенсионерка, 5/IX 1968 г. поступила с жалобами на большую слабость, лихорадку, одышку, болезненность в конечностях и головную боль, а также на обильную кожную сыпь, кровотечения из носа и кровавистую мочу.



Больная в течение 15 лет страдала радикулитом и часто принимала амидопирин, а в последнее время — реокирин и пирабутол, в том числе и парентерально. Весной 1968 г. наблюдалась одышка, отмечалась общая слабость, а внутримышечные инъекции витаминов вызывали обширные гематомы.

3 IX появились головные боли, высокая температура и петехиальная сыпь. Лечилась ацетилсалициловой кислотой, но состояние быстро ухудшалось, поэтому больная была госпитализирована.



Рис. 28. Опустение костного мозга у больной Б. при панмиелофтизе от препаратов группы пиразолона.

При осмотре обнаружены бледность кожных покровов с желтоватым оттенком, обильные кровоизлияния разной величины, петехии на слизистой оболочке полости рта, температура  $39,4^{\circ}$ . Артериальное давление 140/70 мм рт. ст., тоны сердца глухие, в нижних долях легких немного влажных хрипов. Лимфатические узлы, селезенка и печень не увеличены.

В крови (5/IX): эритроцитов 1 650 000 в  $1 \text{ мм}^3$  крови, гемоглобина 9,2 г%, ретикулоцитов 0,1, тромбоцитов 13 200, лейкоцитов 600 в  $1 \text{ мм}^3$  крови, 100% лимфоцитов, РОЭ 60 мм в час. 10/IX: эритроцитов 1 630 000, гемоглобина 4,8 г%, ретикулоцитов (—), тромбоцитов 4890, лейкоцитов 350; РОЭ 75 мм в час. В стерильном пунктате (9/IX): лимфоцитов 92%, плазматических клеток 7%, эритробластов 1%, а вскоре почти полное опустение костного мозга (рис. 28).

Несмотря на интенсивное лечение гидрокортизоном, гемостатическими средствами, поливитаминами, пенициллином, переливанием крови, больная, пробыв в стационаре 6 дней, погибла. Основной патологоанатомический диагноз — панмиелофтиз с некрозом миндалин и надгортанника.



Иногда картиной панцитопении при нормальном костном мозге проявляется системная красная волчанка, в развитии которой, как уже упоминалось раньше, важную роль играет лекарственная аллергия.

#### ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПОРАЖЕНИИ КРОВИ

Наряду с устранением аллергена для лечения больных лейкопенией и агранулоцитозом назначают глюкокортикоидные и антигистаминные препараты, а в тяжелых случаях также и переливание крови и лейкоцитарной массы. Для подавления инфекции применяются антибактериальные препараты с нистатином. Кроме того, полезно назначать поливитамины и фолиевую кислоту. При более вялом течении болезни применяются вещества, стимулирующие лейкопоэз: пентоксил, лейкоген и другие препараты.

Для лечения больных анемией назначают глюкокортикоидные и антигистаминные препараты, витамин  $B_{12}$ , препараты железа и переливание крови, лучше всего неконсервированной. При гемолизе рекомендуются препараты кортикостероидов в больших дозах, а в дальнейшем продолжительное лечение в поддерживающих дозах.

При незначительной тромбоцитопении достаточно устранить причину заболевания. Если выявляются кровотечения, кроме лечения кортикостероидными препаратами, поливитаминами и антигистаминными препаратами, показано переливание крови и тромбоцитарной массы. В случаях панцитопении и панмиелофтиза иногда ощутимый эффект лечения могут давать только большие дозы кортикостероидных препаратов, лучше всего триамсинолон или дексаметазон, и переливание крови.



## АНАФИЛАКТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ И ШОК

Еще недавно причиной анафилактических реакций и шока чаще всего бывали разные сыворотки, вакцины, органические препараты, а также препараты йода, золота, ртути. Позже сравнительно чаще эти реакции стали вызывать антибиотики, АКТГ, витамин В<sub>1</sub> и местноанестезирующие вещества. Среди препаратов, способных вызвать шок, встречаются аминазин, амидопирин, гепарин, ПАСК, тубазид, инсулин, химотрипсин, фолиевая кислота, новокаиномид, салицилаты, левомецетин, витамин В<sub>12</sub>, сергозин, эфир и даже антиаллергические препараты — димедрол и кортизон (Г. Л. Александер, 1958; Е. Я. Северова, 1969; Heintz, 1966, и др.).

В медицинской литературе последних лет чаще всего описываются анафилактические реакции и шок, вызванные пенициллином. Довольно часто стал их вызывать бициллин, применяемый с целью профилактики ревматизма и его рецидивов. Г. Кабашинскене и Б. Василюскас (1965) сообщают, что в ревматологическом кабинете РККБ за 1962—1963 гг. противорецидивный курс бициллина проведен у 677 лиц; во время лечения у 74 (10,9%) больных наблюдались разные аллергические реакции, в том числе у 13 больных — анафилактический шок. Шок от бициллина описали А. М. Спектор (1961), В. М. Быховский (1962), В. Я. Бигестан (1962), О. И. Хижняк (1962), Д. В. Помосов с соавторами (1962), З. Ш. Загидуллин и Е. М. Майргойз (1964) и многие другие. Имеется достаточное количество данных, указывающих на то, что препараты пенициллина пролонгированного действия, находясь в организме более продолжительное время, чаще сенсibilизируют его. Мы наблюдали случай, когда разные виды кожной сыпи появлялись на 3—4-й день после первой или повторной инъекций бициллина и постепенно увеличивались.

Анафилактические реакции у сенсibilизированных лиц могут вызвать и кожные пробы с пенициллином или бициллином, закапывание пенициллина в нос или глаза, ингаляция его аэрозоля, прием через рот или применение в виде наружной мази. С. И. Эйдельштейн (1959) и Ю. Б. Вишневский



(1960) наблюдали анафилактические реакции от закапывания раствора пенициллина в нос и от пенициллиновой пасты, положенной в кариозный зуб. Анафилактические реакции у сенситивизированных женщин описаны даже от полового сношения с мужчинами, применяющими пенициллин.

Мы наблюдали анафилактический шок после скарификационных и внутрикожных проб с 250 и 500 ЕД пенициллина, приема его таблетки, а также при открытии зубами флакона пенициллина и после введения кордиамина, витамина С и других лекарств шприцем, взятым из общего стерилизатора, где кипятились шприцы после введения пенициллина. Во всех наблюдавшихся нами случаях больные уже до этого были чувствительны к пенициллину.

Стрептомицин вызывает анафилактические реакции гораздо реже, чем пенициллин. Стрептомициновый анафилактический шок, как и пенициллиновый, возникает при попадании аллергена в организм разными путями: подкожно (Б. Василюскас, 1963; Г. О. Анджелов с соавторами, 1967), внутримышечно (В. Д. Неробеев, 1964), в максиллярный синус (Е. М. Поволоцкая, 1962), внутрикожно, когда его вводили в люпоидный очаг (А. С. Новицкий, 1964) или при кожных пробах (Б. Василюскас, 1963; Rosen, 1948). Мы также наблюдали анафилактический шок после пенициллина и стрептомицина, введенных в дугласово пространство.

Другие антибиотики причиной анафилактических реакций бывают еще реже. Мы наблюдали их после левомицетина, И. П. Лернер — после синтомицина, Welch — после тетрациклина и хлорамфеникола (левомицетина).

Нередки анафилактические реакции при применении АКТГ (Б. Василюскас, 1966; В. П. Лысов с соавторами, 1963; Т. А. Никитина, 1960; Р. Г. Габитова, 1962; Jakuš, 1963, и др.). В значительной части описанных случаев они возникали вследствие применения пробы Торна.

Анафилактические реакции вызывает и применение инсулина (А. Е. Личко, 1963; Bestvater и Langsch, 1964), новокаина (А. Лаужикас, 1968), фурадонина, осарсола и андаксина (З. Г. Лебедева, 1966), камфоры (Е. Я. Северова и З. С. Алекберова, 1964), амидопирина (Г. М. Аванесов, 1963; Б. Василюскас и Ю. Кондратене, 1968) и кодеина (Ю. Купчинскас и Б. Василюскас, 1968).

Из группы витаминов причиной аллергического шока чаще всего бывает витамин В<sub>1</sub> (К. Шимкус, 1963; Т. А. Бушев, 1963; Е. Разгаускас и Й. Склютаускас, 1966). Встречаются и смертельные исходы, особенно при внутривенном введении препарата.

Описаны случаи анафилактического шока и от витамина В<sub>12</sub> (Ю. Д. Бородулин, 1961), витамина РР (Pelner, 1947; В. Лелене, 1965), витамина А (Barker).



Анафилактический шок мы наблюдали у 46 больных (40 женщин и 6 мужчин). Его причиной были пенициллин (22 случая), бициллин (4 случая), стрептомицин (5 случаев), АКТГ (6 случаев), группа витаминов В и амидопирин (по 2 случая), а также по одному случаю аминазин, новокаин, левомицетин, тубазид и кодеин. Почти все эти больные в прошлом лечились лекарством, вызвавшим анафилактический шок, или имели с ним профессиональный контакт. У 40 из них уже до этого отмечались разные аллергические реакции. Эти медикаменты вводились в организм разными способами: внутривенно, внутримышечно, в серозные полости, через рот, ингаляционным путем или резорбировались во время диагностических кожных проб. Введенное количество лекарства было минимальным или не превышало среднюю лечебную дозу.

Темп развития анафилактической реакции зависит от степени сенсибилизации организма и способа попадания лекарства — аллергена. Уже через несколько секунд или 1—3—5 минут они начинались после внутривенного или внутримышечного введения аллергена. При диагностических кожных пробах анафилактический шок развивался через 3—15 минут. Однако он может развиться и после более продолжительного времени: мы наблюдали его через 1½ часа после внутримышечного введения стрептомицина, а также после кожной пробы с АКТГ. Из опубликованных в литературе случаев наиболее поздно развившийся анафилактический шок возник через 6½ часов после внутримышечного введения 200 000 ЕД неопенила (Schümmelfelder et al., 1965). Аллерген, принятый перорально, вызывал у отдельных больных анафилактическую реакцию несколько позже, чем обычно. Так, в одном случае она появилась у больного через ½ часа после приема кодеина, а от таблетки пенициллина у одного больного она развивалась через 2, а у другого даже через 12 часов. Но это не является правилом: у 2 наших больных шок появился через несколько минут после принятия таблетки пенициллина, а у третьей больной он начался через 15 минут после того, как она зубами сняла крышку с флакончика пенициллина. Описан смертельный анафилактический шок, который развился через 2 минуты после смазывания века пенициллиновой мазью по поводу ячменя (З. И. Янушкевичус и И. И. Кяулейкис, 1960).

Анафилактический шок характеризуется бурной клинической картиной. Наши больные жаловались на слабость, затрудненное дыхание, головокружение, головные боли, тошноту, внезапное ухудшение зрения, «заложенность» в ушах, парестезии, онемение языка, губ, лица и конечностей, усиливающийся зуд кожи, особенно ладоней, и разные виды сыпи. При объективном исследовании устанавливались бледность или покраснение кожных покровов, испуганное выражение лица, тахикардия или брадикардия, экстрасистолы, глухова-



тые тоны сердца, падение артериального давления, иногда до неизмеряемого, слабый или даже непрощупываемый пульс. При затяжной реакции появлялись рвота, резкие боли в животе и понос, иногда с примесью крови. Слабый озноб чередовался с профузным потом. Иногда имели место кратковременные судороги мышц, а в тяжелых случаях потеря сознания, непроизвольное мочеиспускание и дефекация. Иногда функция сфинктеров нарушалась и при ясном сознании. В конце шоковой реакции или после нее у некоторых женщин начиналось псевдоменструальное кровотечение.

Приведем два собственных наблюдения.

1. Больная Б., 28 лет, медицинская сестра, заметила, что во время работы появляется контактный дерматит, поэтому, приходя на ночное дежурство, профилактически приняла раствор тиосульфата натрия внутривенно. Для инъекции шприц был взят из общего стерилизатора. Через несколько минут после инъекции почувствовала большую слабость, потемнение в глазах и потеряла сознание. Больная срочно была доставлена в приемный покой 26/IV 1960 г. При осмотре больная без сознания, лицо и конечности цианотичны, опухшие, дыхание тяжелое, пульс не прощупывался, артериальное давление неопределимое; наблюдалось непроизвольное мочеиспускание и дефекация. Через 10 минут после повторного введения адреналина, стрихнина, кордиамина, строфантина и ингаляции кислорода появился пульс слабого наполнения, артериальное давление 40/0 мм рт. ст., вернулось сознание. Далее вводили димедрол, кальций, сердечные средства. Через 2 часа появились боли в животе. Был введен промедол. На следующий день появились крапивница, отечность лица, тахикардия, артериальное давление 120/70 мм рт. ст., на электрокардиограмме высокий зубец *P*, отрицательный зубец *T*, сегмент *S—T* ниже изоэлектрической линии, лейкоцитов 19 100 в 1 мм<sup>3</sup> крови. В тот же день началось псевдоменструальное кровотечение, продолжавшееся 7 дней. Через неделю были произведены кожные пробы со стрептомицином и пенициллином; они были положительными; кожная скарификационная проба с пенициллином вызвала анафилактическую реакцию с падением артериального давления до 90/60 мм рт. ст.

2. Больная З., 21 года, работница мясного комбината, с детства болела ревматизмом. В 1961 г. в течение 1½ месяцев лечилась амидопирином без осложнений. В 1964 г. от первой таблетки этого препарата появились зуд и покраснение кожи, отек лица, век, языка. Аллергическая реакция прошла от димедрол и хлористого кальция. Через 2 месяца принятая перорально таблетка пентальгина вызвала аналогичные явления, которые теперь были выражены сильнее. 22/XII 1967 г. больная по поводу зубной боли приняла таблетку амидопирина, которая вызвала через несколько минут анафилактический шок со рвотой, неизмеряемым артериальным давлением, потерей сознания и непроизвольным мочеиспусканием. Срочно были введены внутривенно мезатон (1 мл 1% раствора), адреналин (1 мл 0,1% раствора) и кордиамин (4 мл), больная вдыхала кислород; когда она пришла в сознание, повторилась рвота; артериальное давление 70/0 мм рт. ст. На электрокардиограмме отмечено снижение интервала *S—T*. Были введены внутримышечно димедрол, эфедрин, внутривенно — преднизолон (30 мг) с физиологическим раствором. После проведения указанных мероприятий артериальное давление 110/50 мм рт. ст., пульс удовлетворительного наполнения. Через 2 дня все явления аллергии прошли.

Выраженные симптомы шока у наблюдавшихся нами больных продолжались от 20—30 минут до 1—3 часов, а в тяжелых случаях — до нескольких часов. Затем еще в течение



2—3 суток, а иногда нескольких недель наблюдались общая слабость, бессонница, раздражительность, гипотония, парестезии, зуд кожи, крапивница, расстройства пищеварительного тракта и другие симптомы. Наблюдавшиеся после шока изменения функции отдельных органов, например сердца, печени и др. могут держаться дольше, прогрессировать.

Одной из важнейших систем организма, которая сравнительно часто повреждается во время шока, является сердечно-сосудистая система. Об этом часто помогает судить электрокардиографическое исследование. Berngreiter (1959) при стрептомициновом анафилактическом шоке обнаружил у больного мерцание предсердий, нарушенную межжелудочковую проводимость, острую недостаточность коронарного кровообращения и ишемические изменения в миокарде. А. М. Спектор (1961) при бициллиновом шоке отметил тахикардию, острую перегрузку малого круга кровообращения с увеличением зубца *P*, а также деформацией зубца *T* и снижением интервала *S—T*. А. М. Корепанов (1967) наблюдал у одной больной во время пенициллинового шока коронарный зубец *T*, а затем синдром *WPW*, а у другой — интерферирующую диссоциацию, периодически переходившую в мерцание предсердий. Мы в ранее опубликованных работах (Ю. К. Купчинскас, 1963; Б. Василяускас, 1963; Ю. Купчинскас и Б. Василяускас, 1968) указывали, что во время анафилактического шока может развиваться коронарный синдром, а в связи со спастическим состоянием бронхов и острой эмфиземой легких — картина острого легочного сердца (см. рис. 23). Аналогичные изменения получены и при гипоксии (И. Петров, 1958). А. Н. Медеяновский (1963) же утверждает, что дислокация интервала *S—T* зависит еще и от нарушения нервной регуляции во время шока. Наши наблюдения подтверждают мнение, что быстрая динамика электрокардиографических данных частично зависит от экстракардиальных причин — «вегетативной бури», которая заметно уменьшается или успокаивается уже в первый день. Кроме того, спазмы или атония коронарных сосудов также появляются в связи с нарушением нервной регуляции. Таким образом, от взаимодействия всех указанных выше факторов зависит характер и продолжительность электрокардиографических изменений (рис. 29). Дошочковая картина электрокардиограммы обычно восстанавливается через 1—2 недели.

Относительно опасности анафилактического шока для жизни человека существуют разные мнения. Х. Планельес и А. Харитоновна (1965) утверждают, что чаще всего шок бывает несмертельным и для его лечения достаточно элементарных симптоматических средств, иногда же он проходит и без всякой помощи. Однако, судя по многим сообщениям разных авторов о смертельных исходах при анафилактической реак-



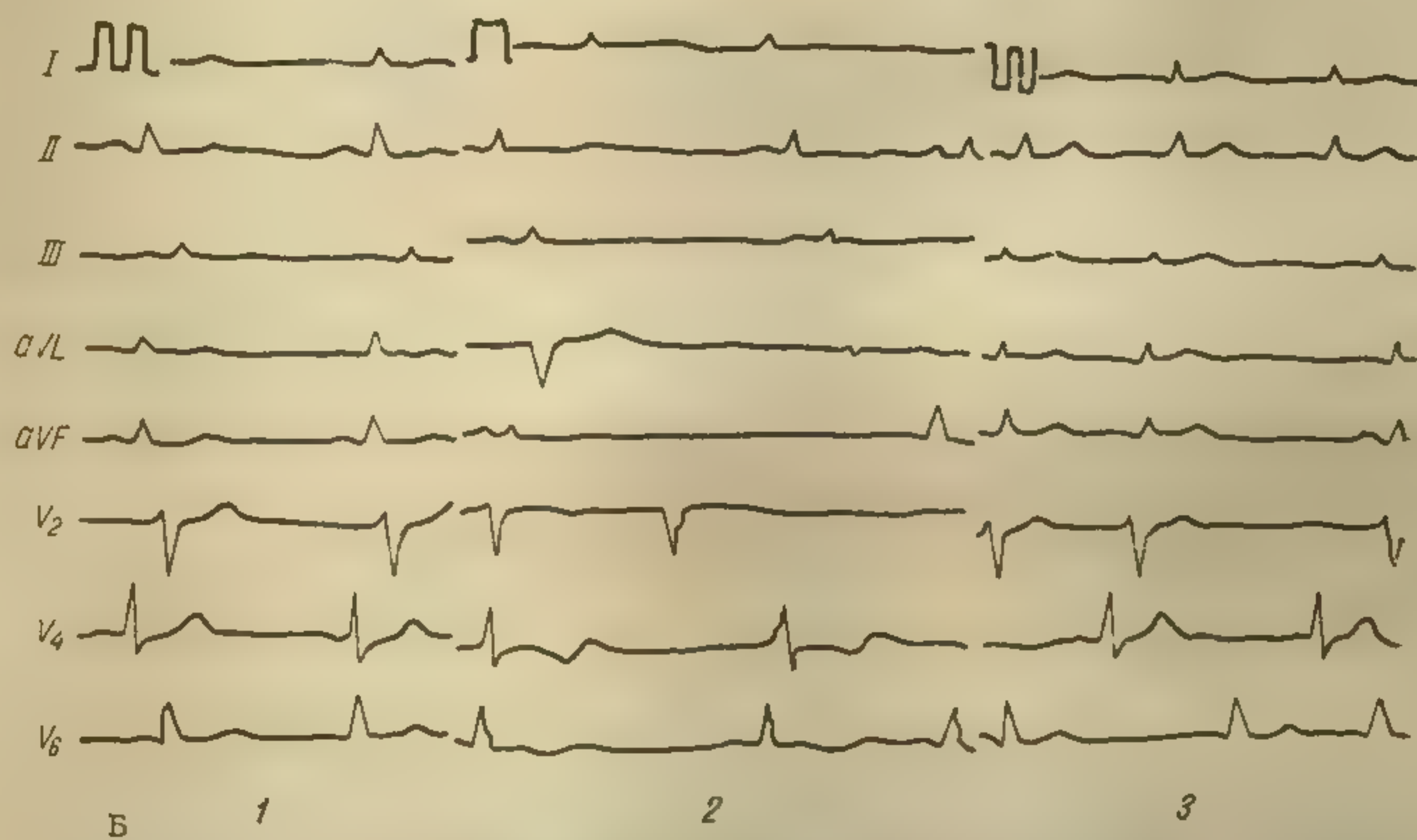
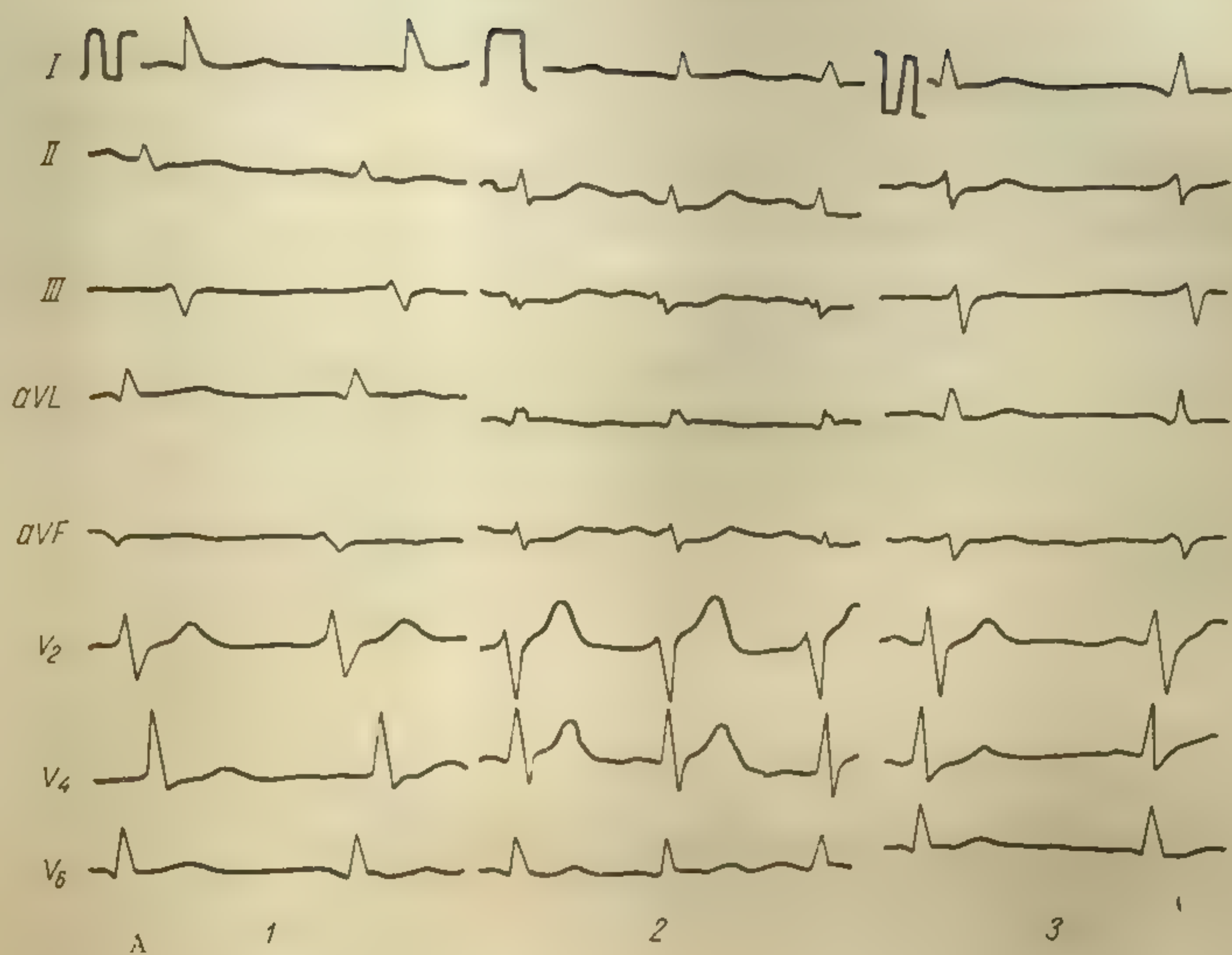


Рис. 29. Электрокардиограммы при анафилактическом шоке.

А — электрокардиограмма больного А. перед шоком (1), во время шока (2) и через 4 дня после шока (3); Б — электрокардиограмма больного С. перед шоком (1), во время шока (2) и через 3 дня после шока (3).



ции, можно сделать вывод, что смертельный анафилактический шок, особенно возникший от применения пенициллина, не является большой редкостью. Welch с соавторами (1959) опубликовали данные о том, что среди 809 случаев анафилактического шока от антибиотиков были 74 случая со смертельным исходом, т. е. умерло 9% больных. Noigné (1963) приводит результаты лечения 100 больных с лекарственным шоком. В случаях, когда для лечения не применялись лекарства, повышающие артериальное давление (20 больных), антигистаминные и гормональные препараты, погибло 60% пострадавших; при лечении только адреналином или норадреналином (31 больной) — 40%, а при лечении антигистаминными препаратами, глюкокортикоидами и другими средствами (15 больных) умер один больной. Из 46 наблюдавшихся нами больных погиб один.

Больной может умереть от шока через несколько минут или 2—4—8 часов, а иногда через несколько суток от начала шока (И. П. Лернер, 1964). Feinberg с соавторами (1953) указывают, что чаще всего такие больные погибают через 10—15 минут. Наиболее прогностически серьезным является клинический вариант внезапного коллапса с потерей сознания (Н. В. Адрианова и Ю. А. Самушия, 1968). При патологоанатомическом исследовании погибших (О. И. Харитонов, 1959; В. М. Зайцев и В. Ф. Косилов, 1963; П. Г. Гайко и Г. Д. Горб, 1962; Schümmelfelder et al., 1965) находят отек головного мозга и легких, мелкие кровоизлияния в области подкорковых центров головного мозга, в миокарде, легких, почках и других органах, гиперемию паренхиматозных органов и несвернувшуюся кровь. Иногда обнаруживается острая эмфизема легких с разрывами альвеол. У наблюдавшегося нами больного (прозектор А. Кратаускене), кроме указанных изменений, были выражены гепатоз и универсальный эндотелиоз.

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ АНАФИЛАКТИЧЕСКИМ ШОКОМ

При анафилактическом шоке голова больного опускается несколько ниже горизонтально лежащего тела. Если аллерген был введен в область предплечья, надо выше этого места наложить жгут, а в место инъекции ввести 0,5 мл 0,1% раствора адреналина. Схема дальнейшего лечения представлена в табл. 22. Кроме указанных средств, еще применяются витамины комплекса В (если их больные хорошо переносят), а при появлении судорог — аминазин. Для борьбы с шоком от бициллина или стрептомицина М. Сластухин вводил внутримышечно или, реже, внутривенно нейроплегиче-



ТАБЛИЦА 22

## СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА

№ п/п	Лекарство		Характер анафилактического шока	
	группа	препараты	средней тяжести	тяжелый или очень тяжелый
1	Гипертензивные препараты	<i>Норадреналин</i>		<i>0,1% раствор, 1—2 мл внутривенно в инфузиях с 5% раствором глюкозы</i>
		<i>Адреналин</i>	<i>0,1% 1 мл внутримышечно</i>	<i>0,1% 1 мл внутривенно</i>
		<i>Эфедрин</i>	<i>5% 1 мл внутримышечно</i>	
		<i>Мезатон</i>	<i>1% 1 мл подкожно</i>	<i>1% 2 мл подкожно</i>
2	Антигистаминные препараты	<i>Пипольфен</i>	<i>2,5% 2 мл внутримышечно</i>	<i>2,5% 3 мл внутривенно</i>
		<i>Димедрол</i>	<i>1% 2 мл внутримышечно</i>	<i>1% 4 мл внутривенно</i>
		<i>Супрастин</i>	<i>2 мл внутримышечно</i>	<i>4 мл внутривенно</i>
3	Кортикостероиды	<i>Преднизолон</i>	<i>60—90 мг внутривенно</i>	<i>120—150 мг внутривенно</i>
		<i>Гидрокортизон</i>	<i>250 мг внутримышечно</i>	<i>450—500 мг внутримышечно</i>
4	Препараты кальция	<i>Хлорид кальция</i>	<i>10% 10 мл внутривенно</i>	<i>10% 20 мл внутривенно</i>
		<i>Глюконат кальция</i>	<i>10% 10 мл внутривенно</i>	<i>10% 20 мл внутривенно</i>
5	Стимуляторы центральной нервной системы и сердца	<i>Кофеин</i>	<i>20% раствор 2 мл внутримышечно</i>	<i>20% раствор 2 мл внутримышечно</i>
		<i>Кордиамин</i>	<i>2 мл внутримышечно</i>	
		<i>Стрихнин</i>		<i>0,1% раствор 2 мл внутривенно</i>
		<i>Строфантин</i>		<i>0,05% раствор 0,5 мл внутривенно с глюкозой</i>
6	Другие средства	<i>Эуфиллин</i>	<i>Назначают при астматическом компоненте 2,4% раствор 10 мл внутривенно с глюкозой</i>	
		<i>Витамин С</i>	<i>5% 6—8 мл внутримышечно</i>	<i>5% раствор 10 мл внутривенно</i>
		<i>Кокарбоксилаза</i>	<i>50—100 мг внутримышечно</i>	<i>100 мл внутримышечно</i>
		<i>Кислород</i>		<i>Ингаляция</i>
		<i>Полиглюкин</i>	<i>Назначают в тех случаях, когда другими средствами не удается устранить шокового состояния</i>	
		<i>Консервированная кровь</i>		

Примечание. Выделенные курсивом препараты и дозы вводят в первую очередь.



скую смесь, состоящую из 2% растворов аминазина, димед-рола, промедола и пентамина (по 1 мл каждого), 0,5 мл 0,1% раствора атропина и 1 мл 5% раствора витамина С и получал хорошие результаты. Автор указывает, что при резком падении артериального давления, кроме указанной смеси, обязательно применение других антишоковых — вазопрессорных средств.

В случаях, когда причиной шока является пенициллин, особенно его препараты пролонгированного действия, для нейтрализации остатков пенициллина целесообразно ввести внутримышечно или внутривенно пенициллиназу. При лечении анафилактического шока от аминазина нельзя вводить антигистаминные препараты фенотиазинового ряда.

В случаях невозможности наложения жгута у больных с угрожающими жизни анафилактическими состояниями необходимо удалить из организма депо лекарства — аллергена любым, вплоть до хирургического, путем (Е. Я. Северова, 1969).

Всегда полезно вдыхание кислорода. Иногда приходится применять искусственное дыхание, непрямой массаж сердца и другие срочные реанимационные мероприятия.

Все лечебные и профилактические учреждения и их медицинский персонал должны быть готовы к борьбе с анафилактическим шоком. С этой целью рекомендуется иметь наготове «противошоковые наборы», в состав которых вошли бы все необходимые средства для борьбы с шоком.

РЕ  
БО

Аллер

является н

Ее симпто

крапивница,

лимфатичес

реакция к м

указанных в

турная крив

познавание з

изменения су

нол. У наблю

ром обознача

опуханием и

суставов. Бол

дней до 2—3

то в других с

Иногда наруж

борот, домини

вой аллергии

става. В завис

штейн и Г. И.

деляют на пят

(псевдоревмат

ческими измене

шанную. Диагн

когда лекарстве

ваний суставов

По интенсив

болезни Ф. К.

легкую, среднюю

форма аллергии

1—6 дней. Хара

крапивница ил

выражены сл



## РЕАКЦИЯ ТИПА СЫВОРОТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ И ПСЕВДОСЕПСИС

Аллергическая реакция типа сывороточной болезни появляется на 5—12-й день сенсибилизации или раньше. Ее симптоматика разнообразна, но чаще всего доминируют крапивница, артропатия, высокая температура и увеличение лимфатических узлов. В некоторых случаях аллергическая реакция к медикаментам может проявиться только одним из указанных выше симптомов, например лихорадкой (температурная кривая напоминает септическую), что затрудняет распознавание заболевания. Иногда на первое место выступают изменения суставов, интенсивность которых бывает различной. У наблюдавшихся нами больных артропатический синдром обозначался болью разной интенсивности, покраснением, опуханием и нарушением функции разных, чаще всего мелких суставов. Боль и объективные изменения держались от 3—5 дней до 2—3 недель. Эти явления наблюдались то в одних, то в других суставах и тем напоминали ревматические боли. Иногда наружные изменения суставов отсутствуют или, наоборот, доминирует гидрартроз, например при пенициллиновой аллергии встречается гидрартроз правого коленного сустава. В зависимости от характера повреждений Х. И. Бронштейн и Г. И. Волкова (1965) аллергические артропатии разделяют на пять клинических групп: острую или подострую (псевдоревматическую), с хроническим течением, с дистрофическими изменениями типа артроза, типа гидрартрозов и смешанную. Диагностическую трудность представляют случаи, когда лекарственные поражения появляются на фоне заболеваний суставов другого происхождения.

По интенсивности клинических признаков сывороточной болезни Ф. К. Иванов (1967) разделяет ее на три формы: легкую, среднюю и тяжелую. Чаще всего встречается легкая форма аллергической реакции, которая проходит через 1—6 дней. Характерными симптомами ее являются зудящая крапивница или сыпь другого характера. Другие симптомы выражены слабо. Средняя форма проявляется зудом и жже-



нием кожи, повышенной потливостью, головной и суставной болями, тошнотой и рвотой. Кожная сыпь бывает разной, чаще всего типа крапивницы. Иногда наблюдается отек лица и конечностей. У большинства больных отмечается местная реакция на месте введения аллергена с реакцией регионарных, а затем и других лимфатических узлов. Температура повышается до  $38-39^{\circ}$  и выше и держится 1—2 недели. Отмечаются тахикардия и гипотония. В крови лейкопения или относительный лейкоцитоз, эозинофилия, которая становится выраженной в конце аллергической реакции, РОЭ ускорена. В моче иногда появляются гиалиновые цилиндры и эритроциты.

Тяжелая форма сывороточной болезни встречается редко. Она развивается в течение 1—2 дней. Больные жалуются на сильные головные и суставные боли, а также на боли вдоль нервных стволов, бессонницу, тошноту, рвоту, иногда больные бредят. Ремиттирующая или постоянная температура достигает  $39-40^{\circ}$  и держится несколько дней или недель. Часто появляется отек лица, конечностей или всего тела; иногда наблюдается менингизм. Аллергическая зудящая сыпь, чаще всего крапивница, бывает обильной и распространяется даже на волосистую часть головы. Затем могут появиться и другие виды сыпи, вплоть до пустулезного и геморрагического высыпания. Слизистая оболочка неба отекает и дыхание затрудняется; иногда появляется конъюнктивит. Лимфатические узлы шеи, реже и подмышечные, увеличиваются и становятся болезненными. Сердечные тоны глуховаты, тахикардия, систолический шум на верхушке сердца, гипотония. В крови лейкопения, нейтропения, эозинофилия и относительный лимфоцитоз. В моче иногда обнаруживаются белок, гиалиновые цилиндры, эритроциты и сахар.

Приведем пример поливалентной сывороточной болезни.

Больная Е., 23 лет, продавец, на 8-й день после родов повысилась температура, в связи с чем было назначено лечение пенициллином и норсульфазолом. Однако температура не снижалась, а, наоборот, поднялась до  $40^{\circ}$ , появились крапивница и отек лица. Больная 19/III 1964 г. с подозрением на септический эндометрит была доставлена в акушерское септическое отделение 6-цы. В это время лейкоцитов 16 200 в 1 мм<sup>3</sup> крови. Здесь продолжалось лечение пенициллином, а также был назначен и стрептомицин. На следующий день был диагностирован мастит, а диагноз эндометрита отвергнут. Кроме того, больная жаловалась на зуд кожи и суставные боли. При осмотре суставы рук опухшие, гиперемичны, на коже обильная сыпь типа многоформной экссудативной эритемы. После отмены антибиотиков и при лечении десенсибилизирующими средствами состояние больной скоро улучшилось, симптомы мастита уменьшились. Для дальнейшего лечения мастита был назначен биомидин. Однако уже после приема 0,2 г через несколько минут состояние внезапно ухудшилось, температура снова повысилась до  $39^{\circ}$ , появилась сыпь на коже, на верхних веках сформировались везикулы, а на лбу — дугообразный пояс уртикарной сыпи. Снова появился острый артрит. После отмены биомидина были назначены только витамины. В результате этого лечения аллергическая реакция и инфильтрат в груди через 3 дня исчезли.



Подобные реакции приходится отличать от инфекционного мононуклеоза, острого полиартрита и сепсиса. Особенно трудно это сделать в тех случаях, когда при обследовании больного обнаруживаются трудно дифференцируемые симптомы, например стафилококкового сепсиса, тем более, что возможно сочетание септического и аллергического состояний. В таких случаях правильно интерпретировать кожные поражения помогает только исследование местного лейкоцитарного и эозинофильного индексов.

Лечение. Применяются антигистаминные и кортикостероидные препараты, эфедрин, витамины В<sub>15</sub> и С и растирания 5% раствором ментолового спирта. Иногда полезна аутогемотерапия, а также введение 10—15 ЕД инсулина ежедневно, особенно при аллергических реакциях затяжного течения (Ф. К. Иванов, 1967). После подкожной инъекции инсулина применяется глюкоза или сахар.



## ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

### МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ТОКСИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

**Фармакологическая реакция.** Всякое вещество, попадающее из окружающей среды в организм, вступает во взаимодействие с компонентами его тканей. В процессе этого взаимодействия претерпевают изменения обе стороны — изменяется скорость, а нередко и направленность (в отношении активации или угнетения) функций организма, а также под влиянием воздействия ферментов и других факторов в организме изменяется попавшее извне медикаментозное средство. Итак, фармакологическая реакция — это взаимодействие лекарственного средства и организма, в ходе которого активируются или угнетаются определенные биохимические процессы и связанные с ними физиологические и морфологические свойства органов, а само лекарственное вещество обычно изменяется, т. е. биотрансформируется.

Взаимодействие лекарственного вещества в организме на молекулярном и субклеточном уровне называется первичной фармакологической реакцией, а функциональные и морфологические изменения, которые развиваются вследствие изменения биохимических процессов, представляют собой вторичную фармакологическую реакцию. Если первичная фармакологическая реакция определяется стереохимическими и физико-химическими свойствами лекарственного вещества (это предопределяет его направленность на те или иные рецепторы), то характер вторичной фармакологической реакции больше обуславливается микро- и макроструктурными особенностями организма, выработанными в процессе эволюции, а также онтогенеза.

Назначая больному лекарство, врач стремится воздействовать на ту или иную функцию организма. Однако биохимическая «основа» для ряда функций одна. Вызывая ожидаемые благоприятные изменения в больном органе, лекарственное средство неуклонно воздействует и на другие функции, свя-



занные с той же биохимической основой. Эти побочные эффекты могут быть нежелательными или даже опасными для жизни. Примером нежелательных побочных эффектов могут служить мидриаз, тахикардия, сухость в полости рта во время применения препаратов, содержащих атропин, назначаемых при бронхиальной астме, примером опасного для жизни побочного эффекта — бессимптомное прободение желудка, возникающие у больных той же бронхиальной астмой при лечении глюкокортикоидами. Поскольку всякое лекарство действует не только на больной орган или отдельную функцию, но и на физико-химическое и биохимическое «обеспечение», общее для многих органов и функций, то побочные эффекты при этом неизбежны. Не существует лекарства, которое не могло бы вызвать побочных явлений. Искусство медикаментозного лечения заключается в том, чтобы назначить лекарство с наибольшим фармакотерапевтическим и наименьшим побочным эффектом, что требует серьезных знаний фармакологии.

Три обстоятельства определяют ход фармакологической реакции любого медикаментозного средства — доза, путь введения и исходное состояние организма. Еще Парацельс (1492—1541) указывал: «Всякое вещество может быть и лекарством, и ядом; целебность или ядовитость его определяет доза». Теперь, когда мы постигли тайны витаминов, гормонов, микроэлементов, формулу данную Парацельсом, можно несколько расширить: в зависимости от дозы вещество может быть питательным, лечебным или ядовитым. Заместительная терапия, при которой мы замещаем какие-то вещества в организме — витамины, гормоны, минералы и т. п., или восполняем их недостаток — по существу весьма близка питательному процессу. Кроме того, заместительная терапия, как правило, не вызывает значительного побочного фармакологического действия (но может вызвать серьезные аллергические осложнения). Врач должен знать как лечебные, так и токсические дозы лекарства, чтобы иметь представление о широте терапевтического действия. При назначении средств с узким терапевтическим диапазоном дозировки, как, например, строфантин (насыщающая миокард доза которого в среднем 0,7 мг, а минимальная токсическая 1 мг), врач должен быть особенно осторожен. По мере увеличения дозы лекарства возрастает опасность побочного действия и осложнений.

Весьма важным обстоятельством является концентрация лекарственного вещества в области его воздействия, что определяется не только величиной дозы, но и путем введения лекарства. Эффективность концентрации во многом зависит при прочих равных условиях от тех физико-химических и ферментативных барьеров, которые должно пройти лекарственное вещество на своем пути.



Пероральный путь введения представляет собой истинный бег с препятствиями — желудочный барьер, воздействие кишечных и панкреатических ферментов и наиболее мощный печеночный барьер. В микросомах эндоплазматического ретикулума печеночных клеток содержатся ферменты, биологическое назначение которых — не пропускать чужеродных веществ, подвергнуть их гидролитическому или другому виду расщепления. При этом следует учитывать, что лекарственные средства, как и другие чужеродные вещества, индуцируют образование и активность ферментов в микросомах печени, которые способны их расщеплять, переводить в водорастворимые, парные соединения, легко выделяемые из организма через почки. Именно индукцией ферментов в микросомах печени главным образом объясняется так называемое привыкание организма к лекарствам, вызывающее необходимость увеличивать их дозу.

Индукцированная активность ферментов не является строго специфичной и сказывается на ускорении биотрансформации также ряда других веществ данной группы и представителей даже совершенно других фармакологических и стереохимических групп, имеющих сходные стереохимические фрагменты. Так, фенobarбитал ускоряет биотрансформацию не только других барбитуратов, но также и ноксирона, дифенина, амидопирина, гризеофульвина и ряда других веществ. Мепротан также ускоряет биотрансформацию многих лекарственных средств. Индуцированная активация ферментов в микросомах печени наблюдается иногда более 2 месяцев (Brücke, 1966).

Итак, всякое проникновение лекарственного вещества через печеночный барьер обычно связано с большой его потерей и поэтому его назначают внутрь в больших дозах, чем при других способах введения, когда лекарство достигает «места назначения», обходя печень. Вместе с тем как нарушение функций печени, так и почечная недостаточность существенно меняют ход биотрансформации и выделения лекарственных средств и значительно увеличивают вероятность и опасность наступления различных побочных и токсических эффектов.

В некоторых случаях биотрансформация лекарственных средств может привести и к повышению их фармакодинамической активности. Например, 14% кодеина (метилморфина) в организме деметилируется и весь эффект действия этого средства вызывается образовавшимся в процессе биотрансформации морфином. Также и имизин становится активным антидепрессантом только после деметилирования в организме, а фенацетин в организме преобразуется в два вещества — в антипиретически и анальгетически действующий парацетамол и в метгемоглобинообразующий и поражающий почки фенетидин. Так что предпочтение перед фенацетином следует отдать парацетамолу.



Эффект действия во многом также определяет и исходное состояние организма. Общеизвестно, что тот же парацетамол снижает лишь повышенную, а не нормальную температуру тела, для достижения снотворного эффекта утром нужны значительно большие дозы снотворных, чем вечером. Кофеин в зависимости от исходного состояния организма снижает повышенное артериальное давление и повышает пониженное. Это объясняется степенью отклонения тех или других функций от среднего гомеостатического уровня: всякое отклонение активирует противодействующие такому отклонению функции, и эта активация тем интенсивнее, чем значительнее отклонение. В такой ситуации лекарство, назначаемое для коррекции отклонившейся от нормы (среднего гомеостатического уровня) функции, выступает как синергист противодействующих этому отклонению факторов. Когда такого внутреннего содействия нет, требуются большие дозы для достижения желаемого эффекта. Однако при длительном нарушении гомеостатического равновесия резерв противодействующих ему факторов истощается.

Возраст является важным фактором, особенно это относится к детям, а также к пожилым лицам. Организм у новорожденных не имеет полноценного набора ферментов, не способен, например, деметилировать амидопирин, фенамин или образовывать парное соединение с левомецетином. Поэтому такие вещества в раннем детском возрасте переносятся значительно хуже.

Кроме того, ультрафильтрация в клубочках у новорожденных составляет всего 30—50% ультрафильтрации взрослых, поэтому выделение лекарственных средств и их метаболитов через почки хуже.

В то же время некоторые лекарственные средства дети переносят лучше, чем взрослые, что объясняется большим содержанием воды в детском организме. Так, экстрацеллюлярная жидкость составляет 18% веса тела у взрослого человека, а у новорожденных — 37%; при введении лекарства в дозе, например, 10 мг/кг его концентрация в экстрацеллюлярной жидкости тела взрослого составит 56 мг/л, а у новорожденного — всего лишь 28 мг/л.

Людам пожилого возраста лекарства обычно следует назначать в меньших дозах, так как реактивность нервной и других систем организма у них обычно понижена, так же как и активность ферментов печени и других органов. Особенно осторожно следует назначать психотропные средства, так как замедление их биотрансформации в организме может привести к различным как соматическим, так и психическим осложнениям.

Большую роль играет и индивидуальная реактивность больного. Прежде всего, средний гомеостатический



уровень различных функций у разных лиц весьма неодинаков, поэтому следует назначать дозы и подходить к коррекции нарушенных функций у больных индивидуально. Так, сухость в полости рта от сернокислого атропина у одних лиц возникает уже после приема 0,5 мг, а у других — лишь от 5 мг и даже более (Б. Е. Вотчал, 1965). Тот же атропин у подавляющего большинства людей после подкожного введения 1 мг вызывает тахикардию, а у некоторых лиц — брадикардию, особенно в начале действия (Г. Витенштейнас, 1957). Еще более отличается течение фармакодинамических реакций у людей с врожденной недостаточностью определенных ферментов (см. стр. 273).

Ряд осложнений в фармакотерапии возникает при повторном применении лекарственных веществ. Кроме привыкания, обусловленного индукцией ферментов в микросомах печени, в ряде случаев отмечается адаптация клеток органов-исполнителей. В отличие от индукции в печени, которая продолжается еще сравнительно долго после отмены лекарства, адаптация держится лишь столько, сколько пребывает в организме соответствующее лекарственное вещество, а после его выделения она исчезает. Эффект действия лекарственных средств может ослабевать и в связи с истощением субстрата. Так, при частом введении эфедрина каждые 10—20 минут, а также никотиновой кислоты характерное побледнение слизистых оболочек от первого и покраснение кожи от второго вещества становятся менее интенсивными, а затем и совсем не проявляются. Объясняется это истощением резервов адреналина в тканях (Chevallard, Laury, 1963).

При повторном введении может наступить и усиление фармакодинамического эффекта за счет кумуляции в тех случаях, когда в организм поступает больше лекарственного вещества, чем успевает выделиться. Так, при ежедневном приеме противокашлевых препаратов, содержащих барбитал в сравнительно малых количествах, может развиваться барбитуровое отравление, вплоть до коматозного состояния, особенно при лечении коклюша у детей (когда противокашлевые средства принимаются долгое время), так как барбитал в организме не биотрансформируется и полное выведение его однократной дозы наступает лишь через 20 дней (Hauschild, 1960).

Особую опасность представляет пристрастие или фармакомания, токсикомания, когда лица, употребляющие некоторые психотропные вещества, попадают в психическую и физическую зависимость от этих средств. Механизм этой зависимости полностью не выяснен, однако подавляющее большинство таких средств способно вызывать эйфорию. При прекращении приема вызвавших пристрастие веществ развиваются тягостные, а иногда и опасные для жизни синдромы абстиненции (см. стр. 343).



Часто имеет место одновременное применение нескольких лекарственных средств. При этом возможна их интерференция, как взаимное усиление действия (синергизм), так и ослабление (антагонизм). Неблагоприятное взаимодействие лекарственных средств друг с другом, а также с пищевыми веществами рассматривается в отдельной главе (см. стр. 294).

Врач может и должен четко себе теоретически представлять первичную фармакодинамическую реакцию, проходящую на субклеточно-молекулярном уровне, согласно физико-химическим и биохимическим закономерностям (Г. А. Степанский, Т. В. Селаври, 1969). Только тогда инициатива при проведении фармакотерапии будет полностью в его руках. Однако практически, у постели больного он наблюдает преимущественно развитие вторичной фармакологической реакции, течение которой определяют функциональные, морфологические закономерности и особенности соответствующих органов и систем. На основании этих изменений, происходящих на органном и системном уровне, врач должен также принимать решение, как бороться с побочными эффектами лекарственной терапии, иногда представляющими реальную опасность для жизни больного. Поэтому в дальнейшем излагаются сведения о побочных явлениях, вызываемых различными лекарственными веществами в том или другом органе, в той или иной системе, так как изложение побочных эффектов, вызываемых отдельными лекарственными средствами в различных органах и системах, дается в соответствующих учебниках, руководствах и справочниках.

## КОЖА

Чаще всего различные побочные явления бывают аллергической природы, но в ряде случаев они обусловлены лишь фармакодинамикой данных веществ. Так, при длительном лечении стероидными гормонами и их аналогами на коже появляются угри, усиленная волосистость (гирсутизм) с одновременным облысением. При лечении эстрогенами нередко возникают паукообразные телеангиоэктазии, а при лечении глюкокортикоидами — атрофия кожи, разрывы подкожной клетчатки (*striae distensae*). Образование угрей отмечается также при лечении йодидами, бромидами, дифенином, аминазином, барбитуратами, рибофлавином, цианокобаламином и др. (Stuttgen, 1964), а также при одновременном лечении туберкулостатиками изониазидового ряда и ПАСК (Amann, 1964). Естественный процесс выпадения волос могут усилить антикоагулянты (гепарин, дикумарин и др.), тестостерон, никотиновая кислота, большие дозы витамина А (Meyler, 1970).



При многократных повторных инъекциях масляного раствора камфоры, особенно у больных с недостаточностью кровообращения, в местах введения постепенно могут образоваться скопления нерезорбировавшегося препарата, которые прорастают грануляционной тканью, образуя желваки — олеогранулемы. Последние иногда держатся десятилетия. В местах введения кордиамина иногда образуются абсцессы вследствие вызванного им местного некроза тканей; абсцессы отмечаются и в местах введения бициллина.

Пурпуры, геморрагии являются следствием тромбоцитопении и поражения стенки капилляров, возникающих, напри-

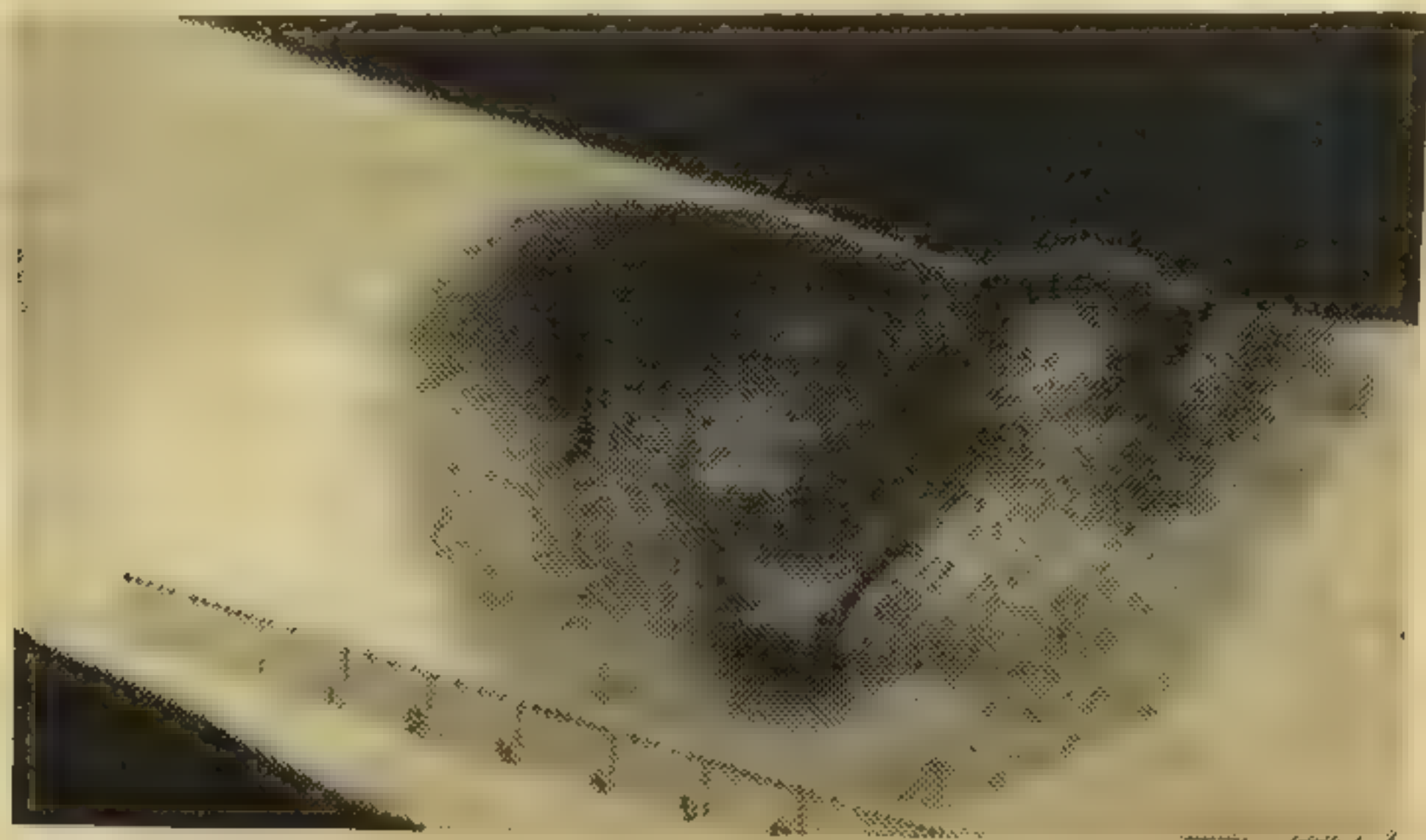


Рис. 30. Некроз кожи от производных дикумарина — на 4-й день от начала лечения маркумаром (по Heintz).

мер, при лечении цитостатическими средствами, а также антикоагулянтами. Цианоз кожи, особенно губ, является признаком метгемоглобинемии, которую вызывает фенацетин, сульфаниламидные препараты, нитриты и др. Изменение цвета кожи вследствие накопления пигмента меланина преимущественно на лице и голенях наблюдается при лечении АКТГ, стероидными препаратами, фенотиазинами, противомаларийными средствами, а также препаратами мышьяка и висмута (Baer, 1961; Greiner, 1968). Грязно-серый цвет кожи отмечается при длительном лечении препаратами серебра (аргироз), а желтый — от акрихина; при лечении препаратами золота кожа на свету приобретает золотисто-желтый оттенок.

Папулезные высыпания вследствие нарушения потоотделения и изменений волосяных луковиц отмечаются при лечении тиюрацилом, гипотиазидом, диакарбом, а также акрихином и другими противомаларийными средствами (Sneddon, 1965); акрихин и хингамин могут привести к обострению псориаза (Steigleder, 1966). Лихеноподобные изменения наблюдаются



при длительном применении вазелина или мазей на вазелиновой основе.

Местная атрофия кожи главным образом за счет жировой ткани наблюдается в местах введения инсулина. Некротические поражения кожи и подкожной клетчатки (рис. 30) развиваются после паравенозного введения агрессивных в отношении тканей средств, например хлористого кальция, а также при лечении антикоагулянтами дикумаринового ряда, цитостатическими средствами, при отравлении снотворными и т. п. (Sarpelaeghe, 1970). Гипертрофия определенных участков подкожной клетчатки наступает при длительном лечении глюкокортикоидами, вследствие чего наблюдается лунообразное лицо, бычья шея. Одновременно, особенно при лечении триамсинолоном, может развиваться атрофия мышц, а также костной ткани (остеопороз). У мужчин, получающих эстрогены, наблюдается гинекомастия; в ряде случаев она развивается также и при лечении резерпином, аминазином, причем появляется и галакторея (рис. 31).

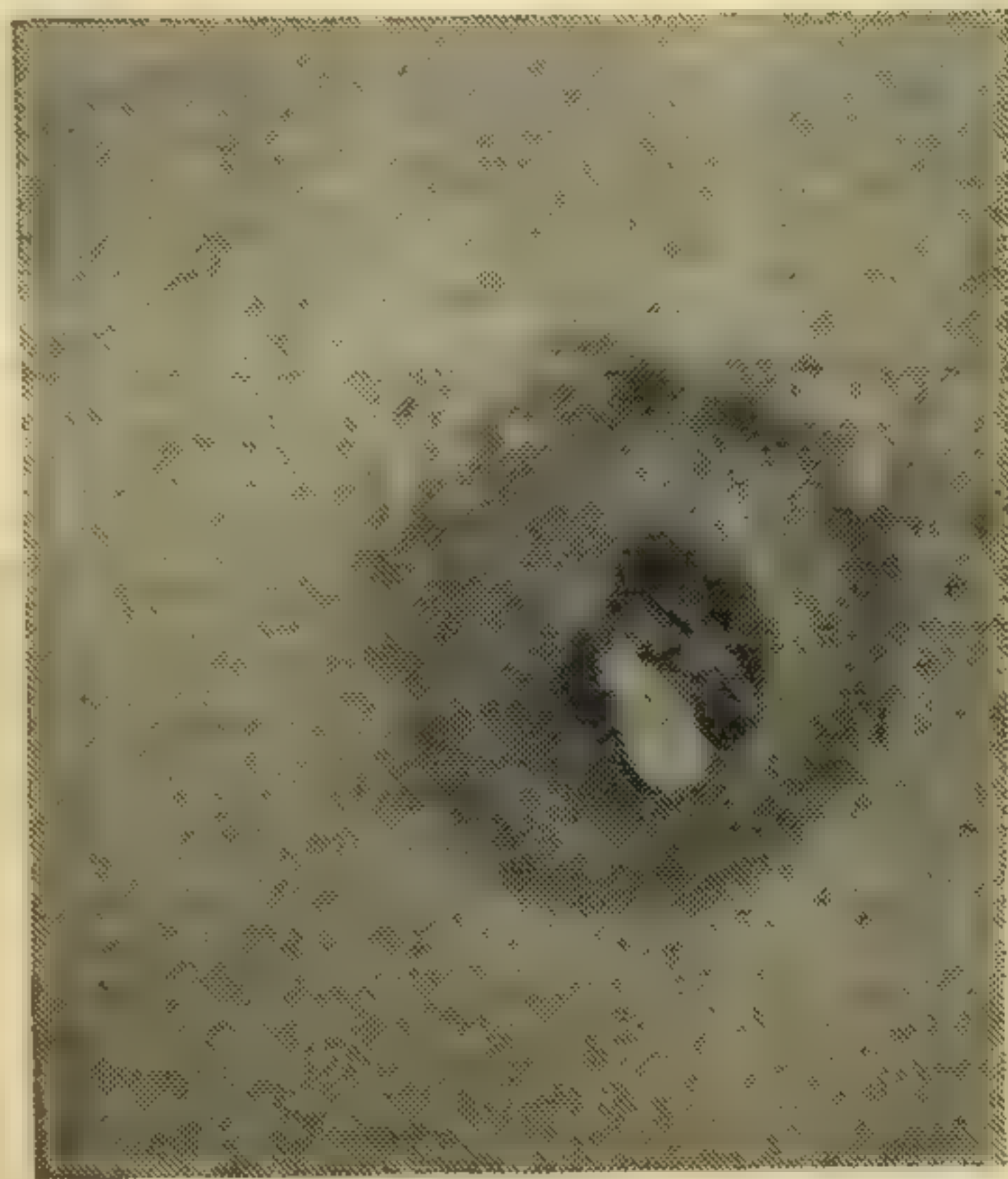


Рис. 31. Галакторея от аминазина (по Heintz).

Многие лекарственные средства вызывают различные парестезии, субъективно локализуемые в области кожных покровов лица, туловища, конечностей (см. стр. 262). Общий зуд возникает при длительном употреблении слабительных. Местный зуд в области заднего прохода может быть следствием дисбактериоза, вызванного применением антибиотиков широкого спектра действия (см. стр. 316). Фотосенсибилизирующий эффект может наступить при лечении сульфаниламидами (противомикробными, антидиабетическими, диуретиками), а также тетрациклином, ПАСК, аминазином. Синдром системной красной волчанки вызывают чаще других лекарств апрессин и дифенин, но в единичных случаях он возникает и при длительном применении фенолфталеина, новокаинамида (Baer, Witten, 1961).

Лечение при поражениях кожи лекарственного происхождения заключается по возможности в отмене соответствующих лекарств. Однако некоторые вещества задерживаются в организме длительное время, их выделение, а в результате этого и вредное воздействие может продолжаться сравнительно



долго. Таким больным для местного лечения назначают симптоматически нейтральные охраняющие кожу средства — суспензии препаратов цинка и т. п. Средства общего лечения — глюкокортикоиды и др. применяются лишь в особых случаях.

## ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ

Наряду с аллергическим поражением и дисбактериозом, которые описываются отдельно (см. стр. 172, 316), лекарственные средства могут вызвать в легких и дыхательных путях изменения фармакодинамического характера. Так, попадание в дыхательные пути вазелинового масла, применяемого в виде капель для носа, а также в качестве слабительного, может вызвать, хотя и довольно редко, бронхит и даже липоидную пневмонию; подобные осложнения могут вызвать ингаляции масляных аэрозолей с ментолом и т. п. (Falconer, 1966). Диагноз такого осложнения ставится на основании анамнеза и наличия жироподобных капель в мокроте. Рентгеноконтрастные препараты, применяемые для бронхографии (йодолипол и др.), могут обуславливать развитие перибронхита, реже — йодизма. Ганглиоблокаторы — гексоний и мекамин — могут опосредовать фиброз легких. Лечение глюкокортикоидами может привести к атрофии и разрывам легочной ткани с развитием пневмоторакса (Е. А. Гинзбург, 1958).

Ингаляция кислорода (более 40% в закрытой системе и более 3—4 л/мин в открытой) приводит к воспалительным изменениям в дыхательных путях и альвеолах (Н. В. Сава-таев, 1970; Morgan, 1969). Однако нередко эти поражения принимаются за ухудшение основного заболевания. В условиях гиперкапнии (избыток углекислоты в крови) адекватным раздражителем дыхательного центра становится концентрация кислорода в крови — дыхание стимулирует не гиперкапния, а гипоксия. В этой ситуации вдыхание кислорода ликвидирует гипоксию, а гиперкапния усиливается за счет увеличенного образования углекислоты вследствие окисления до того недоокисленных метаболитов. Вследствие этого наступает «углекислый наркоз», подавление дыхательного центра и других формаций центральной нервной системы и больные погибают. Углекислый наркоз наступает у таких больных и после введения морфина или его аналогов, угнетающих дыхательный центр (Spain, 1963).

Индерал (пропранолол) и прочие  $\beta$ -адреноблокаторы могут вызвать бронхоспазм, особенно у больных астматическим бронхитом, бронхиальной астмой (А. М. Дубовский, 1970; Eisenreich, 1970). При хирургическом наркозе парентеральное введение антибиотиков широкого спектра действия может привести к остановке дыхания вследствие миорелаксирующего эффекта (Л. В. Фунтова, 1968; В. А. Михельсон, 1968).



Масляный раствор камфоры при парентеральном введении может иногда попасть непосредственно в просвет мелких вен и током крови заноситься в легкие, закупорить их мелкие сосуды и таким образом вызвать коллаптоидное состояние; в таких случаях в выдыхаемом воздухе ощущается запах камфоры. При недостаточности легких противопоказана лимфография (Touzeau, 1969).

## ОРГАНЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Поражения медикаментозного происхождения могут возникнуть вследствие прямого токсического воздействия лекарственных веществ на миокард, его оболочки, проводящую систему, коронарные сосуды или соединительную интерстициальную ткань. Они также возникают в ряде случаев, когда лекарственные вещества вызывают изменения водно-солевого обмена, действуя на функцию почек, т. е. когда кардиотоксическое действие проявляется косвенным, вторичным эффектом. При токсическом действии на сердце, кроме дозы, большое значение имеет реактивность самого сердца и всего организма.

**Сердечные глюкозиды.** Их неблагоприятное действие сводится главным образом к расстройству ритма сердечных сокращений. Как известно, сердечные глюкозиды повышают сократимость и возбудимость сердечной мышцы (систолическое действие), а также замедляют образование импульсов в синусовом узле и их распространение по проводящей системе; особенно выражено замедление прохождения через атрио-вентрикулярный узел (диастилическое действие). Поэтому наряду с замедлением сердечного ритма наблюдается укорочение времени комплекса *QRS*. Поскольку лечение сердечными глюкозидами проводится на грани токсического эффекта (если насыщающую терапевтическую дозу приравнять к 100%, то минимальная токсическая составит примерно 140%<sup>1</sup>, Rużyłło, 1968), нередко наблюдаются чрезмерное удлинение интервала *P—Q* и вместе с тем желудочковые экстрасистолы, бигеминия, далее могут появиться желудочковая тахикардия и опасные для жизни трепетание и мерцание желудочков. Ионы кальция усугубляют токсический эффект сердечных глюкозидов, а препараты калия противодействуют ему и применяются наряду с унитиолом для патогенетической терапии явлений интоксикации сердечными глюкозидами (Ф. З. Мерсерсон и др., 1968).

**Хинидин.** Применяется для коррекции мерцательной аритмии. Он угнетает сократительную и проводящую функ-

<sup>1</sup> Насыщающая терапевтическая доза строфантина в среднем 0,7 мг, а минимальная токсическая доза 1 мг.



ции миокарда. Увеличение вследствие этого интервала  $P-Q$ , даже до 0,5 секунды, так же, как и расширение комплекса  $QRS$  до 0,15 секунды (что свидетельствует о нарушении процессов реполяризации), считаются сравнительно безопасными осложнениями. Однако при лечении больных, у которых имеется значительное поражение миокарда, появляются иногда, особенно при назначении больших доз, желудочковые экстрасистолы, которые могут перейти в трепетание и мерцание желудочков. Это чрезвычайно грозное осложнение приводит к остановке сердца. Наружный массаж сердца, искусственное дыхание и другие мероприятия по реанимации (которые персонал должен быть постоянно готов применять при курсовом лечении хинидином прогрессивно увеличивающимися дозами с целью прекращения мерцательной аритмии) возвращают больного к жизни, однако эпизоды клинической смерти нередко повторяются, иногда до нескольких десятков раз (Л. Калашайтите, 1969). Клиническая смерть вследствие остановки сердца может наступить и при лечении малыми, поддерживающими достигнутый эффект дозами (0,05—0,1 г).

**Новокаинамид.** Применяется преимущественно для коррекции желудочковых экстрасистол и трепетания желудочков, а также других расстройств сердечного ритма, когда хинидин оказывается неэффективным или не переносится больным. При внутривенном, а также энтеральном введении примерно в 25% случаев отмечается расширение комплекса  $QRS$ , иногда вплоть до блокады ножки пучка Гиса; одновременно удлиняется интервал  $Q-T$  и уменьшается зубец  $T$ . Иногда новокаинамид, особенно при внутривенном введении, сам вызывает трепетание и мерцание желудочков, что может закончиться клинической смертью. Поэтому новокаинамид следует вводить внутривенно не более чем 0,1 г/мин с одновременной записью электрокардиограммы. Как только прекращается аритмия, введение новокаинамида следует прекратить. Хотя новокаинамид способен устранить синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта, однако иногда сам вызывает его (Cloetens, de Mey, 1953).

**Вегетотропные средства.** Внутривенное введение карбахолина может привести к остановке сердца вследствие асистолии, особенно у лиц со стенокардией и недостаточностью сердечно-сосудистой системы.

Адреналин и норадреналин, особенно при введении в сравнительно больших дозах (шок, коллапс), могут вызвать образование дистрофических микроочагов в миокарде. Индерал, трасикор и другие  $\beta$ -адреноблокаторы, применяемые для лечения стенокардии и различных тахиаритмий, угнетают сократительную функцию миокарда, вплоть до резкой его недостаточности, требующей коррекции сердечными гликозидами: иногда они приводят к чрезмерной брадикардии, которая

устра  
1969)  
новку  
мае  
11  
ми до  
серд  
дию, т  
инфар  
шенно  
с цель  
Ан  
линда  
дечну  
1964).  
Лей  
артери  
значит  
может  
карда,  
адрена  
помнит  
дин и  
ких сл  
симпат  
но вво  
тивност  
симпат  
у них  
приема  
ров эф  
амином  
альное  
также  
наприм  
ванных  
ным ги  
Неб  
вают ко  
териаль  
вия при  
бенно е  
поварен  
ми выз  
с этим а  
давлени  
янии мо  
Большие  
16\*



устраняется изадрином (А. М. Дубовский, 1970; Fitzgerald, 1969). Резкую брадикардию во время наркоза и даже остановку сердца может вызвать дитилин: это осложнение снимается атропином (И. И. Гофунг, А. А. Казьминина, 1970).

Имизин (тофранил, мелипрамин) при лечении большими дозами (более 1 г в сутки) может вызвать расстройства сердечного ритма — экстрасистолию, желудочковую тахикардию, тотальный атрио-вентрикулярный блок. Описаны случаи инфаркта миокарда, в том числе у 21-летнего юноши с совершенно здоровым сердцем, принявшего большую дозу имизина с целью самоубийства (Sloman, 1960; Kellysle, 1963).

Антикоагулянты (производные дикумарина, фенилиндандиона) могут привести к кровоизлиянию в околосердечную сумку и, следовательно, к тампонаде сердца (Meylet, 1964).

Лекарственные вещества могут вызвать резкое повышение артериального давления, что особенно у пожилых людей со значительными атеросклеротическими изменениями сосудов может привести к геморрагическому инсульту, инфаркту миокарда, расслаивающей аневризме аорты. Так действуют нор-адреналин, адреналин и их синтетические аналоги. Следует помнить, что при лечении симпатолитиками (резерпин, октадин и т. п.) возбудимость адренорецепторов возрастает. В таких случаях не следует без крайней необходимости вводить симпатомиметики внутривенно, а подкожно или внутримышечно вводить не более 0,5 мл 0,1% раствора адреналина. Реактивность страдающих гипертонической болезнью и детей к симпатомиметическим средствам нередко бывает повышенной, у них отмечается повышение артериального давления и после приема изадрина, а также после закапывания в нос растворов эфедрина (Moll, 1964). При длительном лечении трансамином и другими ингибиторами моноаминоксидазы артериальное давление иногда значительно повышается. При этом также усиливается и эффект всех других симпатомиметиков, например эфедрина, мезатона, а прием с пищей ферментированных сыров, богатых тирамином, может привести к опасным гипертоническим кризам (см. стр. 236).

Неблагоприятное гипертензивное действие иногда оказывают коразол, бемегрид и другие центральные аналептики. Артериальная гипертензия выступает в качестве побочного действия при лечении ДОКА, АКТГ, реже — преднизолоном, особенно если больные получают в неограниченном количестве поваренную соль. Хроническое злоупотребление слабительными вызывает вторичный гиперальдостеронизм и связанную с этим артериальную гипертонию. Окситоцин на артериальное давление обычно не влияет, но при преэкламптическом состоянии может вызвать резкое его повышение (Saameli, 1960). Большие дозы тиреоидина, а также назначение его в обычных



дозах, но при нормальной функции щитовидной железы могут привести к значительной гипертензии (Heintz, 1966).

Длительное лечение бутадioneм, реопирином (пирабутолом) без соблюдения малосолевой диеты может привести к повышению артериального давления, обусловленному задержкой натрия и воды в организме (П. И. Шамарин, 1966). Применение подавляющих аппетит средств (например, фепранона) может осложниться легочной гипертензией (Uhlir, 1970).

Лекарственные вещества могут также вызвать кратковременное понижение артериального давления, типа ортостатического коллапса, или длительное — типа шока и коллапса. Такое снижение артериального давления, сопровождаемое замедлением кровотока, может привести к тромбоэмболическим осложнениям — инфаркту миокарда, тромбоэмболическому инсульту, особенно у пожилых, страдающих атеросклерозом больных, а также неблагоприятно сказывается и на функции почек. У пожилых, страдающих гипертонической болезнью, сниженное артериальное давление ниже определенного уровня (нередко превышающего «нормальный» на 20 мм рт. ст. и более) оказывается недостаточным для поддержания кровоснабжения жизненно важных органов по склеротически измененным сосудам. Поэтому антигипертензивные средства — резерпин, октадин, ганглиоблокаторы и пр., следует применять с осторожностью. Токсический коллапс ввиду поражения капилляров может наступить при внутривенном введении больших количеств ферковена или феррамида, превышающих «емкость» трансферрина. Подобные осложнения наблюдаются при лечении препаратами золота, ртути, сурьмы. Резкое снижение артериального давления может наступить как проявление синдрома отмены фенацетина (Hambusch, 1957), при даче прогрессивно увеличиваемых доз хинидина, а также после отмены некоторых других лекарственных средств (см. стр. 343).

Ортостатическая гипотония и коллапс отмечаются после приема многих лекарственных средств — различных успокаивающих, снотворных, имизина, ниамида, после введения больших доз теофиллина и эуфиллина, после приема нитритов и других сосудорасширяющих средств, а также при систематическом лечении гипотиазидом, фуросемидом (лазикс), особенно в сочетании с резерпином (Bock, 1968; Goldberg, 1969).

Лекарственные вещества, особенно стероидные гормоны, как глюко-, так и минералокортикоидного ряда, могут вызывать системные дистрофические изменения в артериях. Атеросклеротический процесс может ухудшиться при даче тиреостатических средств. Во всех этих случаях отмечаются явления, указывающие на ухудшение кровотока — появление или усиление стенокардии, синдрома перемежающейся хромоты и т. п. Кальциноз периферических сосудов и почек могут вы-



зывать большие дозы витамина D (Hoff, 1961). Вместе с тем лекарственные средства оказывают неблагоприятное действие на вены. Так, после лечения эстрогенами иногда образуются расширения вен, а также нежелательные, хотя и небольшие, венэктазии. Многие лекарственные средства вызывают местные тромбофлебиты, особенно при повторном внутривенном введении. Из них практически наиболее значительны антибиотики, виадрил, ПАСК, сульфаниламидные препараты; при внутривенном введении адреналина и норадреналина иногда возникают тяжелые тромбофлебиты. Лечение заключается в отмене вызвавших тромбофлебит лекарств и в назначении антикоагулянтов (Ehrhr, 1968).

Иногда ошибочно вместо вены гексенал или тиопентал вводят в артерию. При этом возникают сильнейший спазм сосудов, интенсивные ишемические боли в руке. Пораженную конечность от гангрены может спасти немедленное внутривенное введение редергама, дигидроэрготамина или другого  $\alpha$ -адреноблокирующего препарата (Barth, Meyer, 1968).

#### ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Большинство лекарственных веществ назначают для приема внутрь. Непосредственный контакт со слизистой оболочкой пищеварительного тракта, в первую очередь со слизистой оболочкой желудка, особенно при длительном применении, нередко приводит к ее раздражению, образованию геморагий, рефлекторно вызывает чувство тяжести под ложечкой, тошноту, рвоту, понос и ряд других так называемых диспепсических явлений. После резорбции лекарственные вещества могут оказывать влияние на моторную и секреторную функции пищеварительных органов. Некоторые средства и их метаболиты, например соединения ртути, выделяются через слизистые оболочки пищеварительных органов или с желчью и могут при этом вызвать раздражение и даже изъязвление и некроз слизистых оболочек. Некоторые антимикробные средства, а также кортикостеронды способствуют неблагоприятным для макроорганизма изменениям микрофлоры (см. стр. 316). Вызываемые лекарственными веществами изменения почти не отличаются от поражений пищеварительных органов другой этиологии, т. е. являются малоспецифичными, а диагноз лекарственного генеза различных диспепсических явлений часто остается лишь предполагаемым, строго не доказанным: исчезновение диспепсических явлений после отмены того или иного лекарственного средства не всегда полностью подтверждает диагноз.

Так, соли и препараты таких тяжелых металлов, как висмут, ртуть, золото, при внутримышечном или другом способе



зведения выделяются преимущественно через слизистую оболочку пищеварительного тракта и могут вызвать покраснение и даже их изъязвления как в ротовой полости, так и в других отделах пищеварительного тракта, особенно в толстой кишке. Ртуть вызывает, кроме того, болезненное увеличение слюнных желез и регионарных лимфатических узлов, а также усиленное слюноотечение и металлический привкус. Повышенную секрецию слюны вызывают также холиномиметики (пилокарпин, карбахоллин, прозерин), а также стелазин. Уменьшение ее секреции и чувство сухости в полости рта вызывают препараты, содержащие атропин и скополамин, синтетические холинолитики (апрофен, метацин, амизил, ганглиоблокаторы и пр.), симпатомиметики (эфедрин, ингибиторы, моноаминоксидазы), некоторые психотропные средства (имизин, аминазин, элениум, ноксирон и др.). Цитостатики антиметаболического ряда (антагонисты фолиевой кислоты, пуриновые и пиримидиновые основания) в первую очередь вызывают точечный стоматит, эрозии, изъязвления и лишь после этого наступают явления угнетения костного мозга, в то время как алкилирующие цитостатики в первую очередь обычно угнетают костный мозг. После отмены этих средств поражения слизистой оболочки заживают (П. И. Шамарин, 1966; Waser, 1966). Антикоагулянты повышают ранимость слизистой оболочки полости рта — при чистке зубов десны кровоточат. В то же время противоэпилептические средства — производные гидантоина (дифенин), а также фенобарбитал, вызывают необратимую гиперплазию десен, иногда до такой степени, что они покрывают зубы и мешают закрытию рта (рис. 32). Патогенез этого явления не раскрыт, только установлено, что гиперплазия бывает более выражена у девушек в период созревания (А. П. Чечель, 1970; Kaemmerer, Elmering, 1965). Лечение в крайних случаях хирургическое. Тетрациклины окрашивают в желто-серый цвет окостеневающие ткани, в том числе и зубы у детей, а также ногти (Witkop, 1963; Brearey, 1968; Schwonke, 1968); пигментацию зубов у детей могут вызвать и препараты железа (Moll, 1964; Dowal, 1968).

Что касается пищевода, то под влиянием лекарственных средств могут возникнуть явления дисфагии (при лечении холинолитическими препаратами) с угнетением его тонуса и расстройством опорожнения, а также боли типа изжоги при приеме резко кислых средств ( $\text{pH}=3,0$  и меньше).

Желудок является «цехом первичной обработки» поступающей пищи, она пребывает в нем по нескольку часов. Следовательно, и контакт принятых внутрь лекарств со слизистой оболочкой желудка длится сравнительно долго и возможность раздражения увеличивается. Наиболее часто вызывают раздражение слизистой оболочки желудка и связанные с этим диспепсические явления туберкулостатики, особенно

ПАСК и  
антидиаб  
(лист сен  
стяжки, ле  
йодиды, р  
В частнос  
ют у лиц  
(Ю. К. Ку  
меняемые

а также гл  
линового р  
вызывают  
(В. Х. Васи  
рациклин с  
раздражаю  
лечения рез  
дует допол  
(окись магн  
ют желудоч  
личии ср  
рак, варико  
В тснко  
ми отмечае  
тики, вслед  
как и проч  
ному парали  
глиоблокато



ПАСК и изониазид, а также цитостатики, противомаларийные, антидиабетические средства, препараты железа, слабительные (лист сенны, фенолфталеин и особенно сабур), листья наперстянки, левомецетин, тетрациклин, эритромицин, амидопирин, йодиды, рентгеноконтрастные препараты, содержащие йод. В частности, диспепсические явления от ПАСК чаще возникают у лиц с пониженной кислотностью желудочного сока (Ю. К. Купчинская, 1954). Некоторые средства, особенно применяемые для лечения ревматизма — салицилаты, бутадиион,



Рис. 32. Гиперплазия десен у 12-летней больной от длительного приема дифенина по поводу симптоматической эпилепсии (по Каеммегер).

а также глюкокортикоиды, резерпин и антибиотики тетрациклинового ряда, при длительном применении в больших дозах вызывают эрозии, язвы и даже прободение стенки желудка (В. Х. Василенко, 1970). Поэтому салицилаты, бутадиион и тетрациклин следует назначать для приема после еды (как и все раздражающие слизистую оболочку желудка средства), при лечении резерпином и глюкокортикоидными препаратами следует дополнительно назначать противокислотные средства (окись магния, трисиликат магния). Антикоагулянты вызывают желудочно-кишечные кровотечения обычно лишь при наличии органических поражений слизистой оболочки — язва, рак, варикозные узлы в пищеводе и т. п. (Babb, 1968).

В тонком кишечнике при лечении ганглиоблокаторами отмечается ухудшение резорбции, угнетение перистальтики, вследствие чего возникает и запор; они могут так же, как и прочие холинолитики, способствовать послеоперационному паралитическому илеусу. Если не прекратить дачу ганглиоблокаторов внутрь, то вследствие запора в кишечнике



накапливается большое их количество, которое может привести к смертельному отравлению. Неомицин приводит на 4—6-й день к стеаторее и другим изменениям, весьма напоминающим синдром спру (Fekety, 1968). Совместное применение бензотиадазинов с таблетированным хлористым калием может вызвать изъязвление тонкого кишечника, поэтому хлористый калий лучше назначать в виде растворов (Falconer, 1966; Acoustin, Abdalahoui, 1970). Нежелательные запоры вызывают также средства, содержащие атропин, синтетические холинолитики, опиаты, элениум, аминазин, фенацетин, а также противокислотные препараты — карбонат кальция, гидроокись алюминия. Эти препараты, так же как и медикаменты, содержащие висмут (нитрат висмута, субгаллат), в таких случаях назначают совместно с горькой или карловарской солями. Усиление перистальтики и учащение дефекации, вплоть до поноса, могут вызвать симпатолитики (резерпин, октадин), а также бензотиадазины, туберкулостатики (ПАСК, реже изониазиды), противомаларийные средства, соли лития, антидиабетические пероральные препараты, что может стать причиной прекращения дачи этих средств (Falconer, 1966). Длительное, многолетнее злоупотребление слабительными вызывает значительные органические поражения толстого кишечника — атрофию и рубцевание слизистой оболочки, что рентгенологически напоминает язвенный колит.

Наиболее частым осложнением лекарственной терапии в области заднего прохода является зуд, нередко связанный с чувством жжения во время дефекации, причем обычно изменения покровов отсутствуют или они бывают весьма незначительные. В ряде случаев развивается картина экземы и нейродермита. Эти осложнения могут явиться результатом как местного раздражающего действия лекарств (в том числе и выделяемых с испражнениями), так и проявлением аллергии. Многолетнее употребление слабительных антрахинонового ряда в 3—5% случаев приводит к пигментации слизистой оболочки прямой кишки. Полагают, что это связано с отложением слабительных средств в базальной части кишечного эпителия, так как после отмены препарата пигментация исчезает (Ecker, Dickson, 1963).

Печень является основным органом, связанным с биотрансформацией веществ, поступающих в организм как энтеральным, так и парентеральным путем. В микросомах печени находятся ферменты, биотрансформирующие поступающие вещества в нужные или в безвредные для организма соединения (см. стр. 234). Однако при поступлении больших количеств чужеродных веществ, а также при длительном поступлении их малых доз ферментные системы, биотрансформирующие данные вещества, нередко истощаются и развива-



ется поражение печени. Чаще всего развивается внутрипеченочный холестаз вследствие блокирования определенных ферментных систем печеночных клеток. Значительно реже отмечается гепатотоксический эффект, вплоть до дистрофии и печеночной комы. Поражение печени обычно сопровождается развитием желтухи разной интенсивности, в легких случаях отмечается лишь незначительное повышение активности аминотрансфераз крови. Первым в отечественной литературе описал лекарственные поражения печени и дал исчерпывающую их классификацию Е. М. Тареев.

В настоящее время известно более 200 лекарственных веществ, неблагоприятно действующих на печень. Однако частота поражений печени от одного и того же средства, по данным различных авторов, весьма неодинакова. Так, для аминазина эти данные колеблются от 0 до 4% (в среднем 1,2%; Dölle, Martini, 1964). Внутрипеченочный холестаз вызывают аминазин и прочие производные фенотиазина, а также мепротан, имизин, элениум, барбитураты, производные бутирофенона (галоперидол), тиреостатические средства, половые и анаболические стероиды, пероральные антидиабетические препараты, цитостатики алкилирующего и антитаблического ряда, бензотиадиазины, фенилин, фенацетин, бутадиион и некоторые другие средства. Клинически отмечаются желтуха, темная моча, светлый стул, тошнота, рвота, увеличение печени, реже — также и селезенки. Этому сопутствуют кожный зуд, иногда высыпания, вначале может быть кратковременное повышение температуры. В крови, кроме повышения концентрации билирубина, часто отмечается типичное значительное увеличение активности сывороточной фосфатазы, а также содержания холестерина и других липондов, что при более длительном течении может привести к развитию ксантоматоза (Dölle, Martini, 1964). В 50% случаев отмечается эозинофилия, что указывает на участие аллергического компонента в патогенезе внутрипеченочного холестаза. Желтуха обычно появляется на 2—3-й неделе лечения и нередко через 2—4 недели проходит, но в ряде случаев держится несколько месяцев и может окончиться первичным билиарным циррозом (Norredan, 1963). Этот лекарственный синдром следует отличать прежде всего от механической желтухи, требующей нередко хирургического вмешательства, а также от других поражений печени. Микроскопически в паренхиме печени отмечается наличие желчных тромбов в желчных капиллярах, а также повышенное содержание желчных пигментов в клетках и местные воспалительные явления в центрах долек. Остальная часть долек нормальная, так же как и перипортальная ткань. Такая форма характерна для внутрипеченочного холестаза, вызванного стероидными гормонами, бутадиионом и некоторыми другими средствами.



Аминазин, бутамид, туберкулостатики изониазидового ряда и ПАСК, а также некоторые другие медикаменты вызывают портальную и перипортальную воспалительную реакцию. Образуются инфильтраты, состоящие главным образом из лимфоцитов, а также различных гранулоцитов со сравнительно большой примесью эозинофилов. Примерно в 50% случаев отмечаются микроочаги некроза печеночных клеток на периферии печеночных долек со скоплением мононуклеаров. Последняя форма патологических изменений встречается наиболее часто при медикаментозных поражениях печени (З. А. Бондарь, С. Д. Подымова, 1970).

Гепатотоксическое действие наблюдается значительно реже, и оно может быть вызвано теми же медикаментами, что и внутрипеченочный холестаз, например аминазином, стероидными гормонами и их аналогами, а также различными противосудорожными, седативными средствами, хлороформом, циклопропаном, антидиабетическими, туберкулостатическими, цитостатическими средствами, анальгетиками-антипиретиками пиразолонового и ацетанилидового рядов и пр. Клиническая картина весьма сходна с таковой при вирусном гепатите, так что дифференциальный диагноз иногда бывает весьма трудным (З. А. Бондарь, С. Д. Подымова, 1970).

Кроме этих двух наиболее часто встречающихся форм, отмечается ряд особых поражений, вызываемых определенными медикаментами — гранулематозные изменения при лечении бутамидом и другими производными сульфаниламочевина, ожирение печени после внутривенного введения больших доз тетрациклинов (особенно у беременных, страдающих пиелитом) и др.

Лечение внутрипеченочного холестаза неспецифично — отмена вызвавшего поражение медикамента, постельный режим, глюкокортикоиды (хотя некоторые авторы сомневаются в целесообразности их назначения; Sherlock, 1963), соответствующая диета. Гепатотоксические поражения требуют такого же лечения, как и при вирусном гепатите. Профилактически не следует назначать лицам с неполноценной функцией печени средств, действующих на печень токсически, особенно туберкулостатиков изониазидового ряда и ПАСК, от которых в таких случаях смертность повышается. Больные с неполноценной функцией печени легче переносят средства, вызывающие внутрипеченочный холестаз. Антикоагулянты типа дикумарина и фенилиндандиона следует таким больным назначать также с осторожностью, так как они вызывают более сильное, чем обычно, угнетение синтеза свертывающих факторов. Сульфаниламидные препараты также следует назначать осторожно (Berthelot, 1965).

Внешний секрет поджелудочной железы состоит из отделяемого двух различных типов клеток: протоковые



клетки выделяют воду, соли и гидрокарбонатные ионы, а паренхиматозные клетки — проферменты и ферменты. Секрецию, особенно ферментов, стимулируют паратгормоны секретин и панкреозимин, выделяемые стенкой двенадцатиперстной кишки под влиянием кислого содержимого, поступающего из желудка, и, возможно, при возбуждении парасимпатической нервной системы. Холинергические механизмы непосредственно стимулируют секрецию поджелудочной железы, и также тонус стенки выводящих этот секрет протоков. Поэтому морфин, кодеин, опиаты, действующие холинопозитивно, могут привести к спазму сфинктера Одди и задержке секрета поджелудочной железы, что сопровождается болями под ложечкой и т. п. Кортикостероиды, а также гипотиазид и другие диуретики — производные бензотиадиазина в ряде случаев могут вызвать острый панкреатит. Так, при морфологическом исследовании поджелудочной железы у 54 больных, лечившихся длительно по разным показаниям кортикостероидами и их аналогами, в 16 случаях отмечено наличие некротических и дистрофических изменений в поджелудочной железе, хотя клинические проявления ее поражения не отмечались (Carone, Liebow, 1957). Антибиотики широкого спектра действия — тетрациклины, левомецетин — несколько уменьшают активность ферментов, выделяемых поджелудочной железой, что серьезных осложнений не вызывает (Rokos et al., 1958). Длительное лечение препаратами железа или внутривенное введение избыточного их количества приводит к вторичному сидерозу, обуславливающему недостаточность как внешней, так и внутренней секреции поджелудочной железы. Сидероз развивается и после массивных или систематических переливаний крови, когда количество железа в перелитой крови превышает 3,5 г, особенно у истощенных больных (Wyatt, 1956).

Лечение острого панкреатита: отмена вызвавших заболевание средств, полное воздержание от приема пищи, отсасывание содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки, для утоления боли назначают не морфин, а аминазин, промедол, фенадон; боли уменьшаются и после введения ингибитора трипсина и (прочих протеаз) тразилола. Применяются меры для борьбы с коллапсом. Наряду с преднизолоном назначают ДОКА и другие минералокортикоиды. Для лечения сидероза используют десферриоксамин, при чем следует отметить, что это средство при длительном применении может вызвать поражения печени (Schmidt, 1969).

### ПОЧКИ И ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН

Почки наряду с печенью являются основными органами обезвреживания и выведения лекарственных веществ и



их метаболитов. Через почки проходит до 25% минутного объема крови и соответственно большое количество растворенных в ней лекарственных средств. Следовательно, воздействие медикаментов и их метаболитов на кровеносные сосуды и элементы паренхимы почек проявляется особенно интенсивно. Клиническая картина при этом во многом зависит от места поражения — поражение сосудов почек сопровождается гипертонией, клубочков — протеинурией, сильное поражение канальцев приводит к олигурии, анурии и острой почечной недостаточности и т. п.

**Нефротический синдром** — высокая протеинурия, гипопроteinемия, отеки, гиперлипидемия, липидурия — редко проявляется полностью, чаще наблюдаются частичные, более легкие формы. Патогенез этого заболевания при любой этиологии характеризуется повышением проницаемости клубочков для белка. Чаще всего нефротический синдром медикаментозной природы наблюдается у больных сифилисом и другими заболеваниями, когда вводят препараты тяжелых металлов в течение продолжительного времени. После отмены лечения нефротический синдром постепенно, иногда в течение нескольких месяцев, исчезает (Reinwein, Anschütz, 1961). Лечение состоит в отмене медикаментов, вызвавших нефротический синдром, в назначении глюкокортикоидов совместно с салуретиками или антагонистами альдостерона, высококалорийной диеты, богатой белками, с резким ограничением приема поваренной соли.

**Острый некроз почечных канальцев** обычно развивается на фоне предшествующего поражения печени, например от применения почечных рентгеноконтрастных средств при плазмоцитоме почек. Описаны случаи такого поражения от некоторых сульфаниламидных препаратов (сульфатназола, сульфадиазина), бутадiona и др. (Heintz, 1966). Острый некроз почечных канальцев развивается и при гипокальциемии, а также при гиперкальциемии, вызванной передозировкой витамина D или введение больших количеств препаратов, содержащих кальций (например, карбоната кальция) на фоне диеты, богатой кальцием (большие количества молочных продуктов), у больных язвой желудка и двенадцатиперстной кишки — синдром Барнетта, «milk-alkali syndrome». Лечение заключается в отмене вызвавших некроз медикаментов и симптоматическом лечении, в первую очередь в борьбе с шоком; в случае упорной олигурии и анурии подключается искусственная почка.

**Интерстициальный нефрит** аллергического или токсического происхождения чаще всего развивается вследствие злоупотребления фенацетином, но описаны подобные случаи и от бутадiona, пирабуттола, бутамида (Allen, 1962). Фенацитиновый папиллярный некроз (рис. 33) в Скандинавии



в настоящее время встречается в 4 раза чаще, чем то же поражение от сахарного диабета (Е. М. Тареев, 1968).

Почечнокаменный синдром развивается вследствие образования твердых конкрементов при гиперкальциемии и гиперкальциурии, вызванных передозировкой витамина D, паратиреоидином, а также при лечении глюкокортикоидами, особенно обездвиженных ревматоидным артритом больных. Резко снижает растворимость соединений кальция диакарб, блокируя выделение анионов цитрата, что способствует обра-

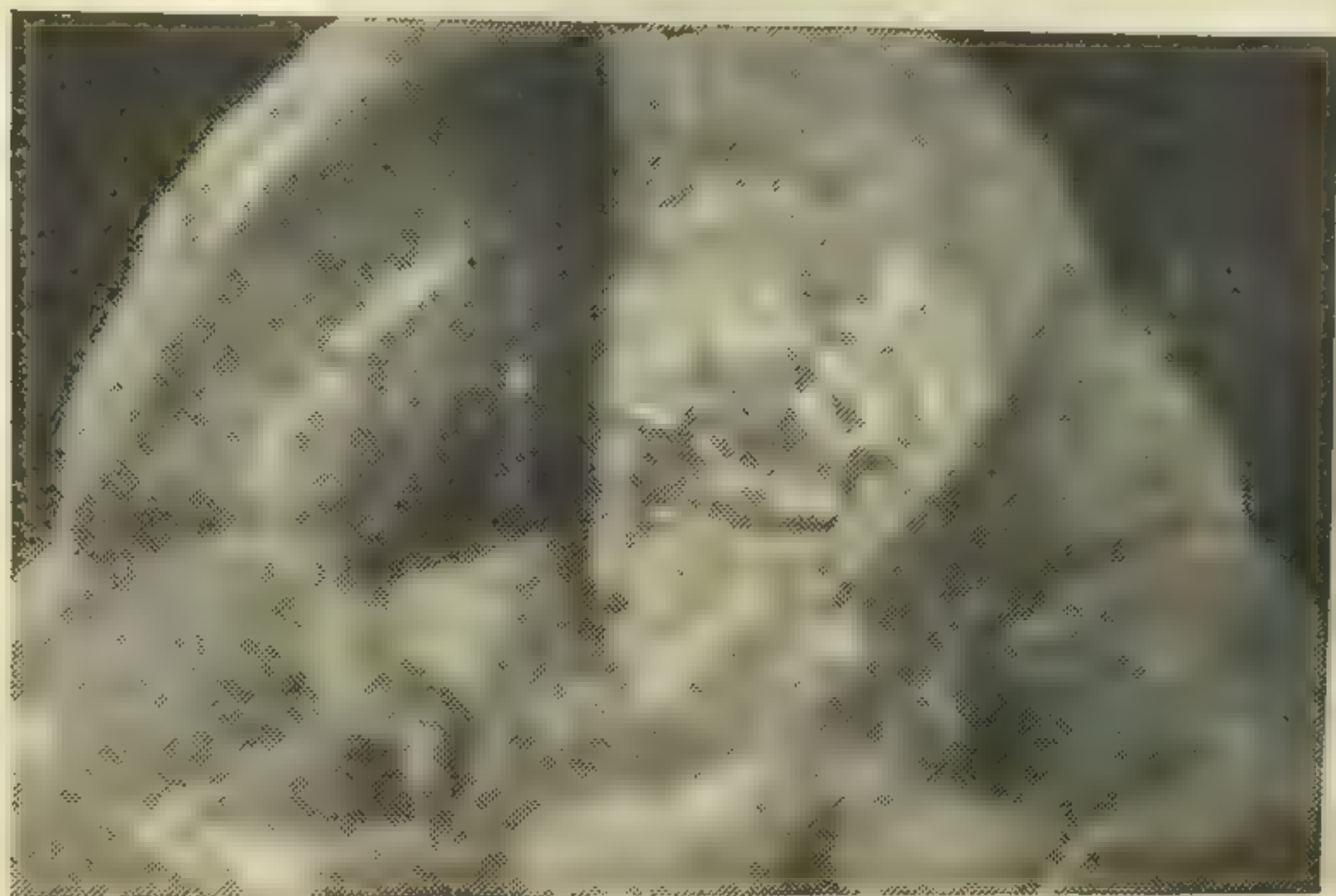


Рис. 33. Фенацетиновый папиллярный некроз (по Heintz).

зованию конкрементов. Мочекислые камни образуются иногда в начальных стадиях лечения приступа подагры, когда противовоспалительные средства, например цинхофен, резко увеличивают выведение мочевой кислоты. Большое количество ее выделяется и при лечении цитостатиками вследствие массового распада злокачественных клеток. Во избежание образования мочекислых камней в таких случаях рекомендуется обильное щелочное питье (питьевая сода, боржом). Ранее нередко отмечалось образование конкрементов — кристаллурия — при лечении плохо растворимыми препаратами сульфаниламидов. В настоящее время обычно применяют хорошо растворимые сульфаниламидные препараты и почечнокаменный синдром при этом отмечается крайне редко (Lehr, 1957; Allen, 1962).

При лечении циклофосфамидом нередко наблюдается геморрагический цистит вследствие повреждения слизистой оболочки мочевого пузыря метаболитами этого цитостатика, выделяемыми с мочой (Reynolds, 1969). Описано развитие гематурии у детей при лечении остеомиелита или мастоидита метициллином, которая возникла на 17—36-й день лечения



и проходила через 1—5 дней после отмены препарата (London, 1967).

При длительном приеме препаратов — производных лизергиновой кислоты: метизергида (антагониста серотонина), реже — дигидроэрготамина, эрготамина, а также при лечении производными гидралазина, например апрессином, иногда развивается ретроперитонеальный фиброз, приводящий к сдавлению мочеточников и магистральных кровеносных сосудов. В некоторых случаях отмечаются и другие симптомы, характерные для системного коллагеноза. Почечная недостаточность способствует развитию этого осложнения, патогенез которого все еще недостаточно выяснен (Е. М. Тареев, 1968).

Почечная недостаточность приводит к уменьшению выделения многих лекарственных веществ. Тем самым увеличивается интенсивность и продолжительность действия, вплоть до токсических эффектов, ряда медикаментов — кардиотонических глюкозидов, антибиотиков, барбитуратов, салицилатов и многих других средств, выделяемых из организма преимущественно через почки. Следует особенно осторожно применять или вообще не назначать поэтому такие лекарственные средства при наличии олигурии или анурии (Ruben, 1968; Brass, 1968). Требуется также осторожность при назначении бутадiona, глюкокортикоидов, так как они могут привести к гипертонии, задержке воды в организме и уремии. Опасно назначать при почечной недостаточности тяжелой и средней тяжести в качестве диуретиков антагонисты альдостерона, так как это может привести к развитию гиперкалиемии (Heintz, 1966). Фурадонин может усугубить почечную недостаточность и привести к развитию ацидоза (Thiele, Meyer, 1968). Антигипертензивные средства надо применять осторожно, но без особых опасений, за исключением ганглиоблокаторов, которые при почечной недостаточности могут кумулироваться и привести к развитию уремии.

В условиях почечной недостаточности нарушается водно-солевой обмен; препараты кальция, магния, лития и других неорганических веществ выделяются значительно медленнее и могут подействовать токсически. Даже введение воды, особенно парентерально после операции и без должного контроля, может привести к опасной для жизни гидремии, что приводит к развитию отека головного мозга и легких. Прием 20—30 г сульфата магния в качестве слабительного в условиях почечной недостаточности также может вызвать магниальную кому вследствие резкой гипермагнезии (Hirschfelder, 1934). Особенно опасна для жизни гиперкалиемия. Калий является основным внутриклеточным катионом, во внеклеточной жидкости его содержится значительно меньше. При повышении его концентрации во внеклеточной жидкости угнетается дея-



тельность клеточных мембран. Наиболее чувствительным к изменениям концентрации калия в крови является сердце. Чрезмерная гиперкалиемия (выше 50 мг%) приводит к его остановке. Поэтому, как правило, калиевые соли пенициллина и прочих препаратов не вводят внутривенно. При нормальной функции почек медикаменты не вызывают гиперкалиемии. Антагонисты альдостерона могут вызвать гиперкалиемию (от незначительной до средней тяжести) только при наличии почечной недостаточности (Forland, 1963).

Значительно большее практическое значение имеет медикаментозная гипокалиемия, которая приводит к парестезиям в конечностях, усилению сухожильных рефлексов, слабости, гипотонии скелетных мышц. Больные подавлены, беспокойны. Часто отмечается тошнота, рвота. При далеко зашедшей гипокалиемии наступает паралич дыхательной мускулатуры, наблюдаются диспноэ, спутанность сознания, больные впадают в коматозное состояние. Вследствие паралича гладкой мускулатуры часто развивается атония желудка и кишок с явлениями непроходимости, отмечаются упорные запоры. Особенно опасны осложнения со стороны сердца — тахикардия, аритмия и внезапная остановка в систоле. В клинике наиболее существенным показателем гипокалиемии являются данные электрокардиографии. В то же время вторично гипокалиемия может привести к тяжелым дистрофическим изменениям в почках, миокарде и скелетной мускулатуре. Чаше других медикаментов гипокалиемию вызывают длительно применяемые бензотиадиазины, реже — другие диуретики, а также кардиотонические глюкозиды. Совместное применение представителей этих фармакодинамических групп, например дигоксина и гипотиазида, усугубляет гипокалиемию и токсическое действие сердечных глюкозидов, патогенетически связанное с потерей миокардом калия (М. А. Ясиновский и др., 1968).

Выделение калия через почки повышается и при лечении глюко- и минералокортикоидными препаратами. Длительное применение слабительных приводит к значительным потерям калия и иногда к смертельной гипокалиемии. Гипокалиемия с явлениями пароксизмального паралича отмечается после инъекций инсулина, адреналина, тестостерона и особенно после обильных внутривенных введений глюкозы, что объясняется перераспределением калия в организме, его переходом из внеклеточной жидкости в клетки — преобразование глюкозы в гликоген связано с захватом калия и переводом его в неионизированное состояние (Spain, 1963). Поэтому введение глюкозы, особенно при одновременном лечении сердечными глюкозидами, требует дополнительного введения в организм калия. Поскольку соли калия хорошо резорбируются, то для лечения и предупреждения гипокалиемии назнача-



ют хлорид калия внутрь, лучше всего в виде водного раствора после еды.

Задержка натрия в организме связана с одновременной задержкой воды, образованием отеков и увеличением веса тела. Физиологическим фактором, поощряющим реабсорбцию натрия в почках, являются минералокортикоиды, особенно альдостерон, однако и глюкокортикоиды, а также половые стероидные гормоны, так же как и синтетические или полусинтетические аналоги стероидных гормонов, приводят к задержке натрия и воды в организме. Поэтому при длительном лечении стероидными гормонами и их аналогами нередко приходится одновременно назначать гипотиазид. Кроме того, задержка натрия и образование отеков отмечаются при систематическом употреблении бутадiona, амидопирин, салицилатов (Zehmer, 1961). При лечении гипертонической болезни  $\alpha$ -метил-ДОФА, резерпином, октадином иногда отмечается задержка воды и натрия, что существенно уменьшает антигипертензивный эффект данных препаратов (Forland, Pullman, 1963). Во всех случаях задержки натрия и воды в организме показано ограничение поваренной соли в диете и применение салуретиков.

Ацидоз клинически проявляется потерей аппетита, тошнотой, рвотой, болями в животе; беспокойство и спутанность сознания переходят в кому, дыхание, вначале глубокое, затем переходит в чейн-стоксово, отмечается расстройство мочевого выделения и нарастание содержания остаточного азота. Такой метаболический ацидоз чаще всего развивается вследствие неосторожного применения диуретиков—диакарба (ингибитора карбоангидразы), а также подкисляющего организм хлористого аммония, при одновременном ограничении функциональной способности почек. Даже при нормальной выделительной функции почек однократный прием 82 г хлористого аммония вызывает тяжелый, хотя и обратимый сдвиг в сторону ацидоза, сопровождаемый коматозным состоянием (Relman, 1961). Метаболический ацидоз, развившийся при лечении диуретиками, после их отмены обычно вскоре проходит, особенно при назначении диуретиков, сдвигающих ионное равновесие в сторону алкалоза (ртутные, гипотиазид); в крайних случаях прибегают к внутривенному введению изотонического раствора гидрокарбоната натрия. Ввиду угрозы развития метаболического ацидоза подкисляющая терапия при почечной недостаточности и расстройствах функции печени противопоказана.

Развитие метаболического ацидоза отмечается при отравлении (особенно детей) салицилатами, иногда при лечении антидиабетическими средствами бигуанидинового ряда, после приема просроченных препаратов тетрациклинового ряда, при отравлении паральдегидом. Фурадонин и пероральные



антидиабетические средства могут усилить метаболический ацидоз при развитии уремии (Heintz, 1966).

**Алкалоз.** Мышечная слабость, усталость, вздутие живота, падение артериального давления, цианоз и особенно гиповентиляция являются первыми клиническими признаками метаболического алкалоза, который может развиваться при интенсивном лечении диуретиками группы ртутных, реже — бензотиазидов. Одновременно нередко имеются и признаки гипокалиемии. Позднее развиваются апатия, спутанность сознания, явления кишечной непроходимости и коллапс; появляется склонность к тетаническим судорогам вследствие уменьшения концентрации ионизированного кальция в крови. Лечение состоит в назначении хлористого аммония внутрь по 6—8 г в сутки (в особых случаях внутривенно в виде 1% раствора). Вторичный метаболический алкалоз может наступить при развитии гипокалиемии от лечения стероидами, салуретиками, при злоупотреблении слабительными, так как в этой ситуации ионы водорода входят в клетки, подменяя утраченный калий. Также и при длительном лечении язвы желудка антацидными средствами (гидрокарбонатом натрия, карбонатом магния, оксидом магния и др.) возможно развитие метаболического алкалоза, сопровождаемое гипокалиемией.

#### НЕРВНАЯ СИСТЕМА И ПСИХИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Основным элементом построения, «кирпичиком» нервной системы является нейрон. Нейроны соединяются друг с другом в функциональные системы посредством синапсов. Синапсы состоят из небольшого пресинаптического утолщения волокна одного нейрона, содержащего ацетилхолин или другой медиатор, и восприимчивого к этому медиатору постсинаптического участка мембраны на втором нейроне. Кроме медиатора в пресинаптической зоне и чувствительных к нему рецепторов в постсинаптической зоне, весьма существенную роль играют ферменты, разрушающие медиатор, выделившийся в синаптическую щель, например холинэстераза. Лекарственные вещества могут действовать как на функцию медиатора, так и на рецепторы, а также на ферменты, разрушающие медиатор. Тем самым они оказывают влияние на все процессы, связанные с деятельностью нервной системы, от примитивной моторной или секреторной реакции желудка вплоть до мышления, которое И. М. Сеченов определял как нескончаемый двигательный акт.

Действие нейротропных средств в большей мере обусловливается мозаикой распределения медиаторных веществ в нервных синапсах. Наиболее распространенным, почти универсальным медиатором является ацетилхолин, который функциони-



рует в подавляющем большинстве синапсов центральной нервной системы, в миелиновых синапсах, во всех вегетативных ганглиях, а также в постганглионарных окончаниях, преимущественно парасимпатической нервной системы. Поэтому средства, оказывающие влияние на холинергическую медиацию, в большей или меньшей мере влияют на различные холинергические синапсы, например имитирующее действие самого ацетилхолина карбахоллин, блокирующий холинэстеразу физостигмин (увеличивает интенсивность действия медиатора в 1 000 000 раз) и блокирующий контакт ацетилхолина с рецепторами атропин. А поскольку мы применяем холинергические средства не для общего действия на холинергическую медиацию, а для воздействия на одну или немногие контролируемые ею функции, то изменения остальных функций, состоящих под контролем ацетилхолина, будут уже побочным, нередко нежелательным эффектом применения холинергических средств.

Побочные эффекты, вызываемые вегетотропными средствами, весьма разнообразны, однако знакомство с функциональным строением вегетативной нервной системы позволяет понять основные механизмы как фармакотерапевтических, так и побочных эффектов.

Внутренние органы, контролируемые вегетативной нервной системой, состоят из двух функционально и морфологически взаимосвязанных блоков — органов спланхнологического ряда и органов ангиологического ряда. Вегетативным «гегемоном» органов спланхнологического ряда является парасимпатическая часть вегетативной нервной системы. Это означает, что при усилении парасимпатического тонуса, например при введении карбохолина, наступает усиление моторики и секреции во всех органах спланхнологического ряда — пищеварительных, дыхательных, мочеполовых. Симпатический раздел вегетативной нервной системы действует на эти органы угнетающе, поэтому после введения адреналина наступает сухость в полости рта, замедляется перистальтика, ослабляется тонус бронхов, желчевыводящих путей, мочеточников. Такой же эффект вызывает блокада парасимпатической нервной системы, например атропином.

Сердце и сосуды образуют ангиологический ряд внутренних органов; функционально к ним примыкает селезенка. Вегетативным гегемоном ангиологического ряда является симпатический раздел вегетативной нервной системы: повышение его тонуса, например при введении адреналина, приводит к ускорению сердцебиения, повышению артериального давления, к сокращению селезенки. Угнетение симпатикотонуса, например октадином, приводит к уменьшению артериального давления, замедлению сердечного ритма и увеличению тонуса «соперника» — парасимпатического раздела вегетатив-



ной нервной системы, в результате чего во время операции может наступить вагусная остановка сердца.

Вегетотропные средства чаще всего применяются для коррекции функций внутренних органов как спланхнологического, так и ангиологического ряда. Вызываемые ими побочные явления более подробно описаны в разделах, посвященных этим органам. Поскольку те же медиаторы функционируют и в центральной нервной системе, то вегетотропные средства могут вызвать расстройства сознания, памяти и других психических процессов. Однако такие явления обычно наблюдаются при действии сверхтерапевтических доз, как издавна известные синдромы приема больших доз снадобий, содержащих атропин или мускарин. Меткие народные определения неадекватного психического поведения — «белены объелся», «наелся мухоморов» — лишний раз подтверждают тесную связь между вегетативной регуляцией и психическими процессами.

Лекарственные средства, избирательно действующие на определенные звенья обменных процессов в нервной ткани, также избирательно поражают определенные участки центральной нервной системы и нарушают связанные с ними неврологические и психические функции. Туберкулостатики изониазидового ряда, действуя в качестве антиметаболитов никотинамида и пиридоксина (витаминов РР и В<sub>6</sub>), приводят к эйфории, переходящей в психомоторное беспокойство, к бессоннице, мышечным подергиваниям и судорогам, эпилептическим припадкам, атаксии, а также к развитию полиневрита. Подобные осложнения вызывают ингибиторы моноаминоксидазы (производные гидразина), а также совершенно различное по химическому строению туберкулостатическое средство циклосерин (Б. Т. Комиссаренко, 1969; Akoum, 1969; Marche, 1970). Все эти медикаменты, а также фурадолин, гризеофульвин, нейролептические и седативные средства приводят к непереносимости алкогольных напитков, употребление же алкоголя повышает их нейротоксический эффект. Бутадион усиливает нейротоксическое действие туберкулостатики изониазидового ряда, а пиридоксин, никотинамид и глютаминовая кислота ослабляют (Balzer, 1960; Schwabe, 1961).

Судороги могут возникнуть при внутривенном введении производных пиразолона (амидопирин, пирабутол), при передозировке местных анестетиков, при субдуральном введении антибиотиков, особенно дигидрострептомицина, при изгнании глистов с помощью пиперазина, при лечении глюкокортикоидными препаратами и АКТГ. Стрихнин может вызвать судороги уже в дозе 5 мг (Bodechtel, 1963).

В последние годы все чаще отмечаются судорожные, иногда эпилептиформные припадки при закапывании растворов



пенициллина в нос или введении больших его доз парентерально. При этом наблюдаются также и другие неврологические осложнения — парестезии, нарушения зрения и слуха и т. п. Налидиксиновая кислота (неграм, невиграмон) может вызвать повышение внутричерепного давления и отек зрительного нерва (Uhlir, 1970).

Растормаживание экстрапирамидальной системы с развитием паркинсонизма могут вызвать нейроплегии (аминазин и другие производные фенотиазина, резерпин, галоперидол), хлорпротиксен и другие производные тioxантена, а также имизин. Иногда эти средства вызывают дистонию отдельных групп мышц — лица, шеи, языка, мучительные спазмы глотки и пищевода. Антипаркинсоновые средства — ридинол, циклодол, а также кофеин и фенамин устраняют эти побочные эффекты, снимая, однако, и достигнутый психофармакотерапевтический эффект (И. Я. Гурович и др., 1968; Wheeler, 1969).

Психические расстройства возникают при приеме многих средств в больших, особенно сверхтерапевтических, дозах. Почти всякое отравление любым веществом приводит к расстройству психических функций, спутанности сознания и т. п. Также при длительном приеме различных средств могут возникнуть психические расстройства, например психозы при систематическом приеме наперстянки (Moeschlin, 1964). Отмена длительно применяемого средства иногда также вызывает делириозобразные психические расстройства (см. стр. 343). Одновременный прием нескольких нейропсихотропных средств, например анальгетиков, снотворных и нейролептиков, может особо неблагоприятно отразиться на психике больного (см. стр. 343).

Особенно часто отмечаются психические нарушения при длительном употреблении различных снотворных как производных барбитуровой кислоты, так и других. Спектр этих психических расстройств очень широк — от «нервного истощения с мучительной бессонницей» до бреда и деменции. Даже такие «легкие» снотворные, как карбромал и бромизовал, при длительном употреблении могут привести к трудно обратимым изменениям личности, деменции (de Boog, 1956). Новые снотворные средства — ноксирон, димерин, в этом отношении не менее опасны. Подобные явления при длительном употреблении вызывают анальгетики-антипиретики, применяемые также и для лечения ревматизма. Так, при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты могут развиваться галлюцинозы (Stöwsand, 1960). У 30% лиц, систематически и длительное время принимающих фенацетин или содержащие его препараты, отмечаются психические расстройства (Urban, 1964). Анальгетики-антипиретики вызывают также и синдром отмены или абстиненции, особенно фенацетин.



При лечении психических заболеваний психотропными средствами вызываемые ими побочные явления нередко принимаются за ухудшение течения основного заболевания. Все же отмечается, что в ряде случаев антидепрессивные средства, особенно имизин, переводят депрессию в маниакальное состояние, а резерпин, аминазин и родственные им препараты могут ввергнуть больного в глубокую депрессию (И. Я. Гурович и др., 1968). Антипаркинсоновые средства, например ридинол, так же как имизин, могут вызвать маниакальное возбуждение, которое напоминает картину отравления такими холинолитиками, как атропин и скополамин, что объясняется их центральным антихолинергическим действием. У молодых людей даже закапывание в глаза раствора гоматропина может привести к делириобразным расстройствам (Gamboa, Gamble, 1959; Heimann, 1962). Широкий спектр психических расстройств — от замедления психомоторных реакций и некоторой психической инертности до делириобразных расстройств — вызывают антигистаминные и транквилизирующие препараты (Laubenthal, 1964).

Общеизвестно возбуждающее действие фенамина и первитина на центральную нервную систему, связанное с их адренергическим действием, но те же опасности перевозбуждения с последующим истощением нервной системы подстерегают и длительное время принимающих препараты, содержащие эфедрин (при бронхиальной астме), а также грацидин и другие средства против ожирения, относящиеся к той же группе фенилалкиламинов, как и фенамин (Kellner, 1960).

Туберкулостатики изониазидового ряда иногда вызывают эйфорию. Это привело к рождению нового класса психотропных средств — антидепрессантов: ипразид (изопронилникотингидразид) был синтезирован при поисках более подходящего препарата для возбуждения эйфории и с целью устранения депрессии (Waser, 1966). Но изониазиды — антагонисты никотианамида и пиридоксина, способны вызвать и более тяжелые расстройства психики, напоминающие клинику пеллагры (Marche, 1970).

Сравнительно часто токсические психозы отмечаются при лечении туберкулеза циклосерином, а также при применении противомаларийных средств акрихина и хингамина не только для лечения малярии, но и красной волчанки, а также в качестве противоглистного средства (Favre, 1949; Sapp, Hill, 1964).

Из гормональных препаратов наиболее часто (примерно и в 5% случаев) вызывают психические нарушения глюкокортикоиды, а также АКТГ. Чаще всего отмечается эйфория, иногда переходящая в психомоторное возбуждение и бред; в некоторых случаях больные впадают в депрессию и пытаются покончить с собой (Reisner, 1964).



Многие лекарственные вещества вызывают побочные эффекты в виде более или менее тяжелых психических расстройств. Так, после введения препаратов группы эуфиллина иногда возникает чувство безотчетного страха, при применении гипотензивных средств у больных с III стадией гипертонической болезни иногда наступают различные психические расстройства вследствие нарушения мозгового кровоснабжения. Злоупотребление слабительными, длительное употребление мочегонных иногда вызывают некоторые расстройства психики вследствие наступившей гипокалиемии (Heintz, 1966).

Лекарственные вещества нередко выступают как добавочные патогенетические факторы, переполняющие «чашу вредностей», при развитии невритов, почву для которых подготовили очаговые или интеркуррентные инфекции, гиповитаминозы, профессиональные вредности, злоупотребление алкоголем и т. п. Чаще всего лекарственные средства вызывают нарушения обменных процессов в миелиновых оболочках, вследствие чего возникают расстройства раздражимости и проводимости соответствующих нервных волокон. Предполагается, что при этом блокируются определенные ферменты и их коферментные группы (металлы, витамины). Такое предположение подтверждается развитием невритов и полиневритов при ряде авитаминозов (витамины B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, PP). Туберкулоостатик изониазидового ряда также вызывают подобные полиневриты, поэтому полагают, что они являются антивитаминами преимущественно по отношению к витаминам PP и B<sub>6</sub>. Токсические полиневриты отмечаются при длительном применении снотворных, пероральных антидиабетических средств, сульфаниламидных препаратов. Для таких токсических полиневритов характерен длительный латентный период, исчисляемый месяцами, а иногда годами (Klinghardt, 1963).

Стрептомицин и дигидрострептомицин, реже канамицин и флоримицин, вызывают своеобразные парестезии в области лица и в полости рта; полагают, что они возникают вследствие высвобождения гистамина (Radenbach, 1961). Парестезии, преимущественно в области верхних и нижних конечностей, могут вызвать аминазин и другие препараты фенотиазинового ряда, имизин, глюкокортикоиды, пероральные антидиабетические препараты, дикумарин, гепарин. Симметрично, вначале в ногах, а затем и в руках, возникают парестезии и как начальные симптомы специфического полиневрита при лечении туберкулоостатиками изониазидового ряда. Такие явления появляются обычно при лечении дозами выше 10 мг/кг и не ранее чем через 3 недели. Периферические моторные параличи с последующей мышечной атрофией возникают как следствие полиневрита, вызванного сульфаниламидными препаратами, а также бутамидом. Полиневриты возни-



кают и при применении многих других лекарственных средств, однако весьма редко и нерегулярно (Ronard, 1966).

Параличи после внутримышечных инъекций могут развиваться при порочном выборе места для инъекций (вблизи нервных стволов). Интенсивность повреждения зависит от растворимости, рН и концентрации вводимого препарата. Чаще всего такие параличи наблюдаются после введения пирабутола, а также камфоры, препаратов тяжелых металлов, барбитуратов, сульфаниламидных препаратов и некоторых антибиотиков. Эти средства (а по возможности и всякие другие) не следует вводить в мышцы верхних конечностей во избежание поражения их нервов и мышц. Прогноз при послеинъекционных параличах, как и при всяких других травматических поражениях периферических нервов, сомнителен (Falconer, 1966).

Чрезмерная продолжительность миорелаксирующего эффекта наблюдается при врожденном недостатке определенных ферментов (см. стр. 276). Курареподобная остановка дыхательных движений иногда отмечается после внутривенного или внутривентриального введения стрептомицина, неомицина, канамицина, флоримицина, особенно на фоне лечения глюкокортикоидами, снотворными или при проведении хирургического наркоза (Л. В. Фунтова, 1968). Парезы наблюдаются и при лечении глюкокортикоидами вследствие вызванной ими гипокальциемии, так же как и при отравлении сульфатом магния (Ditzler, 1970).

### ОРГАНЫ ЗРЕНИЯ И СЛУХА

Органы зрения сравнительно нередко оказываются ареной побочных и токсических эффектов. Так, различные миотики, применяемые для лечения глаукомы, иногда приводят к отложению гранул пигмента не только в радужной оболочке, но и в роговице, что может имитировать иридоциклит. Спазм аккомодации может быть причиной упорной головной боли, от него может резко измениться рефракция на несколько диоптрий, что особенно неблагоприятно отражается на работе водителей автотранспорта. Миотики могут вызвать помутнение хрусталика. Сильные миотики, например тосмилен, могут вызвать отслоение сетчатки, а также парадоксальное повышение внутриглазного давления (вследствие расширения сосудов). При закапывании миотиков в глаз наблюдаются и общие парасимпатические эффекты, например может наступить приступ бронхиальной астмы и т. п. При длительном лечении миотиками у края зрачка образуются цисты, требующие хирургического вмешательства, если они значительно ухудшают зрение. Прочие побочные эффекты устраняются атропином или другими мидриатиками (Cant, 1969).



Мидриатики в свою очередь могут спровоцировать приступы глаукомы, вызвать паралич аккомодации, поэтому перед применением атропина и других мидриатиков у лиц старше 35 лет следует обязательно проверить внутриглазное давление. В случаях тенденции к его повышению перед закапыванием атропина необходимо назначить диакарб. При даче больным глаукомой парасимпатиколитических средств по общим терапевтическим показаниям также возможно повышение внутриглазного давления, вплоть до приступа глаукомы, а также ослабление действия миотиков на глаз (Sedan, Jayle, 1957). У молодых лиц и детей резорбировавшийся из глаза атропин может вызвать психические и моторные расстройства. Адреналин при длительном применении вызывает отложение пигмента в конъюнктиве; возможно, что этот пигмент является метаболитом адреналина.

Местные анестетики, часто применяемые в офтальмологии, особенно дикаин, кроме аллергических реакций, могут вызвать поражение эпителия роговицы. Кокани вызывает мидриаз, а также, быстро всасываясь, может вызвать общие неблагоприятные эффекты, такие, как тахикардия, чувство страха, даже галлюцинации и центральные параличи. При лечении противосудорожным препаратом триметином иногда отмечаются расстройства цветного и сумеречного зрения, а от дифенина — расстройства аккомодации, диплопия и др. Амизин и другие производные фенотиазина могут вызвать изменения пигментации сетчатки, ограничение поля зрения; после прекращения лечения эти изменения постепенно исчезают. Антидепрессант имизин даже в терапевтических дозах может вызвать расстройства аккомодации и диплопию. После дачи внутрь фенамина нередко наступает мидриаз, нарушения аккомодации. При длительном применении хлоралгидрата отмечаются птоз и ослабление конвергенции (Sedan, 1957).

При лечении сердечными глюкозидами иногда наблюдаются расстройства цветного зрения — сдвиг в сторону желтого, зеленого и оранжевого, реже — более тяжкие поражения, до ретробульбарного паралича включительно. Нитриты могут спровоцировать приступ глаукомы вследствие прилива крови в глазное яблоко. Кислород у недоношенных новорожденных может вызвать ретролентальную фиброплазию с прогрессирующим прорастанием сосудов в стекловидное тело, с последующим отслоением сетчатки. Это поражение возникает вследствие сокращения просвета сосудов при введении кислорода в большой концентрации, поэтому не следует давать вдыхать кислород в концентрациях выше 40%. Гипотензивные средства могут чрезмерно снизить артериальное давление и настолько ослабить кровоток в глазу, что развивается тромбоз центральной артерии сетчатки. Сульфаниламидные препараты, некоторые антибиотики, например стрептомицин, левомице-



тин, а также туберкулоэпителии изониазидового ряда могут вызвать воспаление зрительного нерва. Весьма разнообразные расстройства возможны при лечении противомаларийными средствами — от незначительного мерцания в глазах до амбулопсии и помутнения роговицы. От экстракта мужского папоротника и сантонина иногда развивается ксантопсия (Grant, 1962; Cant, 1969).

Кортикостероиды при длительном применении иногда вызывают субкапсулярные помутнения в хрусталике, а также глаукому (Black, 1960; Algan, 1968). Местные аппликации глюкокортикоидов могут привести к тяжелым поражениям глаза вследствие обострения инфекционного процесса. Поэтому назначать их следует весьма осмотрительно. Инсулин, а также бутамид, вызывая гипогликемию, могут привести к ухудшению диабетической ретинопатии (Sedan, 1957). Струмогенные тиреостатики (см. стр. 269) могут способствовать развитию злокачественной экзофтальмии. Расстройства зрения иногда отмечаются при длительном лечении тиреоидином, витамином А, а отложения солей кальция в роговице и конъюнктиве — при лечении большими дозами витамина D. При длительном применении глазных капель с препаратами серебра может развиваться аргироз (коричневая окраска) конъюнктивы; при хризотерапии артрита или туберкулеза (когда вводят более 1,4 г золота) — хризеоз. Миелосан иногда вызывает помутнение хрусталика (Sorsby, 1963; Cant, 1969). Длительное лечение большими дозами аминазина и других фенотиазинов может привести к пигментации сетчатки, хрусталика, роговицы, конъюнктивы (Wheeler, 1969).

Поражение органа слуха при лечении стрептомицином впервые было отмечено уже в 1945 г. Обычно раньше наступают нарушения равновесия (что лежачие больные не всегда замечают) и лишь потом — слуха. Витамины B<sub>5</sub> (пантотеновая кислота), а также аскорбиновая кислота уменьшают явления интоксикации. На VIII пару черепных нервов отрицательно действуют и дигидрострептомицин, канамицин, неомицин, флоримицин, однако они в первую очередь поражают орган слуха, в том числе и орган слуха плода в утробе матери. Особенно опасны субарахноидальные инъекции этих препаратов. При наличии поражений лабиринта в анамнезе следует ожидать более выраженного ототоксического действия этих антибиотиков (так же как и более выраженного нефротоксического действия при почечной недостаточности). Во всех подобных случаях возможна полная потеря слуха, и только тщательное врачебное наблюдение, правильная дозировка ототоксических антибиотиков могут предотвратить эти крайние нежелательные осложнения (П. И. Шамарин, 1966; Mathog, 1969). Хинин у чувствительных к нему лиц вызывает нарушения функции лабиринта, даже в весьма малых дозах.



Атропин и особенно скополамин иногда затрудняют понимание (декодирование) слышимого, воздействуя, по-видимому, на соответствующие центры головного мозга (Bergend, 1966).

## ЭНДОКРИННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

В процессе эволюции наряду с нервной системой выработалась гуморальная система регуляции жизненных процессов. В организме человека, а также позвоночных животных имеется ряд желез внутренней секреции, которые выделяют вещества, способные активировать или подавлять действие ферментов, участвующих в узловых звеньях основных биохимических реакций. Изменение ферментативной активности в таких узловых, ведущих звеньях влечет за собой изменения в основных биологических функциях, связанных с данными биохимическими процессами. Гормоны, кроме влияния на течение основных обменных процессов, оказывают решающее влияние на процессы развития, созревания и старения, а также на эмоции и другие фоновые психические процессы, образующие то, что мы называем темпераментом. Поэтому введение гормональных препаратов влияет на интимные процессы, не только физиологические, но и психические. Г. Селье (1960) описал случай, когда молодая женщина, получающая АКТГ по поводу ревматоидного артрита, вдруг обрела удивительные способности игры на рояле, хотя училась играть на этом инструменте лишь в детстве. Одновременно у больной прогрессировала и спутанность сознания. Поэтому лечение АКТГ пришлось отменить; вслед за этим исчезла и виртуозность игры на рояле.

При лечении рака молочной железы или злокачественных болезней крови большими дозами мужских стероидов усиливается половое чувство, что иногда приводит к эксцессам.

Деятельность эндокринных желез регулируется гипоталамо-гипофизарной системой. В гипоталамусе имеются нервные ядра, регулирующие продукцию различных гормонов (тирео-, кортико- и гонадотропных) посредством выделения нейро-гуморальных веществ. Эти вещества специфически действуют на ацидофильные,  $\beta$ - или  $\delta$ -базофильные клетки аденогипофиза, стимулируя образование тиреотропного, кортикотропного или гонадотропных (ФСГ, ЛГ или ЛСГ) гормонов. Нейро-гуморальные вещества вызывают еще и высвобождающими тропины факторами. Из гипоталамуса в гипофиз они попадают с кровью по портальной системе гипофиза (Е. И. Тараканов, 1968).

Нейротропные лекарственные средства оказывают существенное влияние на образование нейро-гуморальных факторов



и могут вызвать неблагоприятные изменения гормональной регуляции. Так, резерпин в гипоталамусе угнетает образование фактора, высвобождающего тиреотропин (что применяется для лечения тиреотоксикоза), и способствует образованию факторов, высвобождающих гонадотропины, что приводит к появлению галактореи (даже у мужчин). Галакторею вызывает также и аминазин (см. рис. 31).

В основном регуляция деятельности эндокринных желез происходит автоматически по принципу обратной связи, путем воздействия продуцируемых ими гормонов на соответствующие центры гипоталамуса и на железу, продуцирующую эти гормоны. Понижение концентрации в крови отдельных гормонов, например глюкокортикоидов, ниже гомеостатического среднего уровня служит адекватным раздражителем для нервных ядер гипоталамуса, в которых вырабатывается фактор, высвобождающий кортикотропин, что приводит к повышению выделения АКТГ и усиленному синтезу глюкокортикоидов в коре надпочечников. Повышение содержания глюкокортикоидов в крови тормозит образование в гипоталамусе фактора, высвобождающего кортикотропин, приводит к уменьшению выделения АКТГ и синтеза глюкокортикоидов в надпочечниках.

Введение извне гормонов или их аналогов сдвигает саморегулирующие механизмы гормонообразования в сторону угнетения. Так, избыточная концентрация глюкокортикоидов, например, при лечении бронхиальной астмы угнетает образование в гипоталамусе фактора, высвобождающего кортикотропин. Это приводит не только к резкому снижению биосинтеза глюкокортикоидов в коре надпочечников, но и к ее атрофии, так как уменьшается стимулирующее влияние АКТГ и на рост паренхимы коры надпочечников.

Введение сверхфизиологических доз половых стероидных гормонов приводит к снижению образования гонадотропинов, биосинтеза собственных половых гормонов и атрофии половых желез, т. е. к химической кастрации. После отмены препаратов структура и функция половых желез обычно восстанавливаются (Teter, 1961).

Если лечение гормональной недостаточности субституционными дозами соответствующих гормонов не вызывает значительных побочных эффектов, то сверхфизиологические дозы этих препаратов, например глюкокортикоидов, применяемые для получения антиаллергического и противовоспалительного эффекта, не только приводят к уплотнению мембран (что и обуславливает главным образом противовоспалительный эффект), но и вызывают изменения ряда других функций организма, зависящих от влияния глюкокортикоидов. В результате этого появляются различные побочные эффекты, иногда даже опасные для жизни, такие, как прободная язва



желудка, остеопороз и спонтанные переломы костей, в том числе и позвоночника, генерализация очаговой инфекции и пр. Более подробно они излагаются в соответствующих разделах данной работы. Сверхфизиологические дозы половых стероидных гормонов, применяемые контрасексуально (лицам противоположного пола), приводят к нежелательным эффектам транссексуализации — к гинекомастии и другим явлениям феминизации мужчин, гирсутизму, изменению голоса и прочим эффектам маскулинизации у женщин (также маскулинизируют метиландростендиол и другие анаболические стероидные препараты, только в меньшей степени). Контрацептивные стероидные препараты вызывают иногда психологическую и локомоторную депрессию, угнетают половое чувство (Morris, 1969; Lewis, 1969).

После прекращения введения извне гормоноактивных веществ постепенно восстанавливается образование гонадотропных гормонов в гипоталамо-гипофизарной системе и восстанавливаются в полной мере функции подвластных им желез. Так, после прекращения приема пероральных контрацептивных средств — смеси эстрогенов и гестогенов — снимается блокада образования гонадотропинов и восстанавливается функция овуляции; через определенный промежуток времени вновь становится возможным полноценное оплодотворение. Однако гипотрофия коры надпочечников после отмены преднизолона и других глюкокортикоидных препаратов нередко держится сравнительно долго, до нескольких месяцев, иногда до 2 лет и более, что зависит от интенсивности лечения и индивидуальной реактивности больного. Все это время больной находится в состоянии относительного гипокортицизма и нуждается в заместительном лечении глюкокортикоидами в напряженных (стрессовых) ситуациях, таких, как хирургическое вмешательство, интеркуррентная инфекция и т. п.

Следует отдельно обсудить действие тиреостатических средств. Угнетение синтеза тиронинов в щитовидной железе служит адекватным стимулом для повышения образования тиреотропного гормона в гипоталамо-гипофизарной системе. Не увеличивая синтез тиронинов (ввиду действия тиреостатиков), тиреотропный гормон стимулирует как бы компенсаторно рост паренхимы щитовидной железы и приводит к образованию зоба. Струмогенно действуют перхлорат калия, роданиды, метил- и пропилтиоурацил, мерказолил, а из средств другого назначения — пероральные антидиабетические средства, сульфаниламидные препараты, ПАСК, бутадиион, амизин, хингамин, алкилирующие цитостатики, колхицин (Rawson, Sosenberg, 1959; Oppermann, 1967).

Избыточное введение йода извне, причем не только в виде содержащих лекарственных и рентгеноконтрастных



средств, но также с пищей и даже с зубной пастой может привести к развитию гипертиреоза.

Расстройство гормональной регуляции наступает и в тех случаях, когда лекарственные средства воздействуют и на неэндокринные звенья. Известно, что адекватным стимулом к образованию альдостерона является уменьшение объема циркулирующей жидкости, особенно в области устья полых вен и аортокаротидной зоны. Увеличение образования альдостерона увеличивает степень реабсорбции натрия, а с ним и воды в почечных канальцах. Таким образом компенсируется недостаток циркулирующей жидкости. Патогенез отеков обычно бывает связан со вторичным гиперальдостеронизмом. Все средства, которые приводят к резкому уменьшению объема циркулирующей жидкости, главным образом диуретики (гипотиазид и другие бензотиадиазины, фуросемид, диакарб, ртутные), а также злоупотребление слабительными приводят к вторичному альдостеронизму. Тогда изгнанная с помощью диуретиков жидкость в скором времени восстанавливается.

Глюкокортикоиды, а в меньшей степени и тиронины (тиреоидин) являются функциональными антагонистами инсулина. При лечении большими дозами глюкокортикоидов может развиваться стероидный диабет.

Гипотиазид и другие бензотиадиазины, а также лазикс и диакарб угнетают активность инсулинового аппарата, что вынуждает больных впоследствии систематически вводить инсулин или принимать пероральные антидиабетические средства. Эти же мочегонные средства могут вызвать приступ подагры (Waldhausel, 1963; Zahnd, 1967).

Диабетогенный эффект иногда наблюдается при длительном лечении психотропными средствами, в частности аминазином, хлорпротиксеном (Kogenyl, 1968). В литературе описано более 100 случаев развития, преимущественно у пожилых людей, гипергликемической комы (но без кетонемии), вызванной применением дексаметазона и имурана в качестве иммуносуппессантов, а также от больших доз дифенина (Goldberg, 1969; Spennay, 1969). В то же время пероральные диабетические средства могут вызвать гипогликемический шок, во время которого выделяются большие количества адреналина, что у предрасположенных к тому лиц может обусловить развитие мозгового инсульта или инфаркта миокарда (Mehnert, 1968).

## КРОВЬ И КРОВЕТВОРЕНИЕ

Кроветворение в организме происходит обычно чрезвычайно интенсивно. В течение минуты образуется (и погибает) в среднем 20 000 000 эритроцитов и несколько тысяч



лейкоцитов. Поэтому угнетающее действие лекарств на те или иные звенья обмена веществ нередко вызывает неблагоприятные и даже опасные для жизни осложнения со стороны кроветворения.

Пернициозоподобные изменения красной крови наблюдаются при лечении антагонистами фоллиевой кислоты — главным образом противосудорожными средствами — дифенином, фенобарбиталом, а также ее антиметаболитами типа антиптерина. Усвоение цианокобаламина уменьшается у больных, длительно принимающих ПАСК (Heinivaara, Palva, 1965). Длительное лечение туберкулостатиками изониазидового ряда, а также циклосерином приводит к развитию сидероахрестической анемии, так как они образуют комплексные соединения с пиридоксином (витамином В<sub>6</sub>). Недостаточность пиридоксина препятствует нормальному включению ионов железа в гемоглобин. Лекарственные средства, вызывающие скрытое желудочно-кишечное кровотечение (ацетилсалициловая кислота, бутаднон, резерпин в больших дозах, кофеин, глюкокортикоиды), приводят к развитию ферродефицитной анемии, которая лечится препаратами железа (Erslev, 1962).

При длительном лечении глюкокортикоидами нередко наблюдается полиглобулия в качестве одного из признаков синдрома Иценко — Кушинга. В отличие от истинной полицитемии при этом состоянии селезенка не увеличивается и не повышается количество лейкоцитов в периферической крови.

Глюкокортикоиды приводят в ряде случаев к увеличению количества гранулоцитов (лимфоциты и лимфоидную ткань они разрушают), в то время как лейкоцитоз с эозинофилией и лимфаденопатией обычно возникает как одно из проявлений аллергической реакции. Угнетение лейкоцитарного и других видов кроветворения в костном мозге также чаще всего бывает аллергического происхождения; токсические поражения костного мозга, приводящие к агранулоцитозу и панцитопении, а также полной апластической анемии, обычно наблюдаются от применения цитостатиков. Менее интенсивно действующие цитостатики, например миелосан, вызывают остеомиелофиброз.

Циркулирующие в крови форменные элементы подвергаются воздействию вводимых в организм медикаментов. Такие средства, как фенацетин, некоторые сульфаниламидные препараты, туберкулостатики, применяемые систематически и в больших дозах, вызывают метгемоглобинемию. При более чем 10% содержании метгемоглобина наблюдается цианоз, а при 70% возникает опасность смерти от асфиксии. Лечение состоит в отмене вызвавшего метгемоглобинемию лекарства, во внутривенном введении 0,5—1 г аскорбиновой кислоты, 10 мг/кг 4% раствора толуидинового синего, гипербаротерапии — ингаляции кислорода под давлением (Ehrhrt, 1968).



Гемолитические анемии обычно бывают аллергического генеза; реже они возникают как следствие пониженной устойчивости эритроцитов, связанной с генетически обусловленной недостаточностью некоторых ферментов (см. стр. 277).

Лекарственные средства могут оказывать неблагоприятное влияние и на свертываемость крови. У людей пожилого возраста, страдающих атеросклерозом, обычно преобладают факторы, обуславливающие повышенную свертываемость. У них отмена антикоагулянтов нередко приводит к тромбоэмболическим осложнениям, так же как и назначение препаратов витамина К для смягчения эффекта антикоагулянтов непрямого действия. Тромбоэмболические осложнения могут возникнуть и при длительном применении стероидных гормонов и их аналогов, как глюкокортикоидов, так и половых, в том числе и пероральных контрацептивных средств (Conard, 1969; Rutstein, 1969). Широкое применение диэтилстильбэстрола для подавления лактации опасно вследствие возможных тромбоэмболических осложнений у рожениц, так что в настоящее время в Англии эмболии легких занимают второе место среди причин смертельных исходов после родов (Е. М. Тареев, 1968). Такие осложнения описываются и у психически больных, получающих большие дозы аминазина и других психотропных средств (Meylet, 1964).

Уменьшение свертываемости крови приводит к кровотечению. Такие осложнения чаще всего наблюдаются при систематическом лечении антикоагулянтами. Это нередко случается, когда врач не уделяет должного внимания противопоказаниям к их применению: наличие геморрагического диатеза, различного генеза, язв или рака в пищеварительном тракте, значительное поражение паренхимы печени, явления застоя в ней, почечная недостаточность, выраженная артериальная гипертензия (опасность инсульта), недостаточная самокритичность больного (не соблюдает назначенной дозировки и не является систематически на контрольные исследования свертываемости крови).

Гепарин (и гепариноиды) по возможности не следует вводить внутримышечно во избежание образования гематом. После его введения могут наступить кровоизлияния в головной мозг, в паренхиму надпочечников, в кишечную стенку и т. п., а также может возникнуть гематурия, если в мочевыводящих путях существуют благоприятствующие кровоточивости патологические изменения. Отмена гепарина может вызвать тромбоэмболические осложнения, вероятно, вследствие реактивного повышения функции свертывающих факторов (Ashwin, 1962). Поэтому при более длительном лечении гепарином следует его заменить антикоагулянтами непрямого действия. Это производные кумарина и фенилиндандиона, стереохимические аналоги — антиметаболиты витамина К. Они



приводят к снижению синтеза протромбина и некоторых других факторов свертывания крови и постепенному снижению их концентрации в крови. Наряду с малозначительными кровотечениями — микрогематурией, повышенной кровоточивостью десен, слизистых оболочек носа, кровоизлияниями в местах незначительных ушибов или сдавления тканей, эти антикоагулянты могут вызвать опасные для жизни кровоизлияния в головной мозг, в перикард (см. стр. 243). Из 122 случаев кровоизлияний со смертельным исходом во время лечения антикоагулянтами в 46 случаях констатировано кровоизлияние в головной мозг (Sodey, Perlmutter, 1964). Геморрагические осложнения при лечении антикоагулянтами отмечаются в 1,5—5% случаев. При незначительных кровотечениях обычно достаточно уменьшить дозу, иногда приходится отменить лекарство (опасность тромбоэмболических осложнений); с большой осторожностью следует прибегать к назначению витамина К — его препараты оказывают эффект через 8—24 часа и могут также способствовать развитию тромбоэмболических осложнений. Во время лечения антикоагулянтами следует избегать подкожных и внутримышечных инъекций, а также удаления зубов и прочих хирургических вмешательств. Подобно кумаринам салицилаты и бутадиион также понижают свертываемость крови. Антибиотики и сульфаниламидные препараты угнетают кишечную микрофлору, поставляющую витамин К макроорганизму, что также приводит к снижению свертываемости крови и даже геморрагиям. Застой в печени при сердечной недостаточности в большой мере затрудняет синтез протромбина и других факторов свертываемости крови. Поэтому когда при лечении сердечной недостаточности уменьшаются отеки, дозу антикоагулянтов обычно приходится увеличивать. Некрозы кожного покрова, развивающиеся в 0,1% случаев на 4—6-й день лечения кумаринами и фенилиндандионом, вероятнее всего, имеют аллергическое происхождение (см. стр. 239).

## ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Отклонения от обычной фармакодинамической реакции могут вызвать генетически обусловленные аномалии ферментных систем — наследственные энзимопатии. В свою очередь лекарственные средства могут оказывать неблагоприятное влияние на различные звенья генетического механизма, что обуславливает их тератогенное и канцерогенное действие. Изучение этих явлений представляет собой предмет новой отрасли фармакологической науки — фармакогенетики, которая тесно связана с проблемой побочного действия лекарственных средств.



## ЭНЗИМОПАТИИ

Всякий фермент состоит из специфического белка — одной или более полипептидных цепочек, последовательность сцепления аминокислот в которых строго генетически определена. Это в свою очередь определяет структуру и функцию фермента. Изменение хотя бы одной аминокислоты в цепочке нарушает как строение, так и активность фермента. Так, аномальные варианты гемоглобина извращают действие сульфаниламидных препаратов, а сывороточной псевдохолинэстеразы — действие дитилина.

Многие ферменты, кроме высокомолекулярного белкового компонента — апофермента, имеют активирующие кофакторы — коферменты, ионы металлов. Коферменты представляют собой реакционноспособные низкомолекулярные органические соединения типа нуклеотидов, фосфорилированных и нефосфорилированных витаминов, олигопептидов (например, глутатион), которые служат промежуточными акцепторами (переносчиками) различных радикалов — фосфатных, ацильных, аминных и др., а также функционируют как активаторы молекул субстрата, образуя с ними реакционноспособные промежуточные соединения. Ионы кальция, магния, железа, а также меди, цинка, марганца, молибдена и других микроэлементов тоже катализируют ферментативные процессы. В качестве активаторов (или ингибиторов) выступают и определенные метаболиты, образующиеся в течение обменных процессов.

Как известно, фармакодинамика многих лекарственных веществ является следствием блокады определенных ферментов, т. е. представляет собой искусственно наведенные энзимопатии. Это может быть следствием подавления синтеза белков, например при лечении преднизолоном, или блокады активного центра — например, прозерин и прочие антихолинэстеразные средства таким образом блокируют холинэстеразу. Активность ферментов подавляют и тиолотропные яды — препараты ртути, висмута, мышьяка и др., которые соединяются с тиоловыми (сульфгидрильными) группами аминокислот, расположенных преимущественно в непосредственной близости от активного центра. В частности, так действует мочегонно меркузал; его действие, как и всех других тиоловых препаратов, снимается унитиолом.

К нарушению ферментативных процессов также приводит и угнетение функции коферментов и прочих активаторов, что наблюдается при авитаминозах, а также при введении веществ антивитаминового действия, например антикоагулянтов дикумаринового ряда или антифолиевых препаратов, так же как и при недостаточности минеральных веществ или захвате ионов металлов комплексообразующими средствами,



Так, например, изониазид, тетрациклины захватывают ионы железа, марганца, инактивируя таким образом зависимые от них металлоэнзимы (цитохромоксидазы и др.). Оказывают влияние и конкурентные отношения между отдельными ионами металлов. Кальций активирует ряд аденозинтрифосфатаз; когда он вытесняется магнием, активность этих ферментов тормозится. Ряд других аденозинтрифосфатаз активируется магнием и угнетается, когда этот ион вытесняется марганцем или бериллием.

Фармакологически наведенные энзимопатии обычно приводят к диффузным изменениям, так как один и тот же фермент обеспечивает, как правило, течение многих биохимических процессов в различных органах, одни и те же коэнзимы обычно «обслуживают» ряд различных апоферментов, также и ионы металлов способны активировать ряд различных металлоэнзимов. Фармакодинамика энзимотропных средств может зависеть и от накопления промежуточных метаболитов. Так, тетурам блокирует альдегидоксидазу и прерывает дальнейшую биотрансформацию этилового алкоголя на стадии ацетальдегида, накопление которого в крови и вызывает ряд крайне неприятных вегетативных расстройств, что и используется для лечения хронического алкоголизма. Кроме тетурама, подобным образом на биотрансформацию этанола влияют карболен, флагил (метронидазол), а также амидопирин, бутадйон, анальгин, фенацетин, тубазид, фенobarбитал (Waser, 1966).

Однако энзимотропное действие лекарственных средств не ограничивается лишь функциональными изменениями. Они могут вызывать также сдвиги в морфогенезе, обуславливать злокачественный рост, а на определенных стадиях эмбрионального развития могут привести к тератогенным эффектам.

В то же время генетически опосредованные аномалии ферментных систем могут привести к нарушению функций организма различной тяжести, такому, как алкаптонурия, гепато-лентиккулярная дегенерация и т. п. Получены данные о наследственных аномалиях свертывающей и антисвертывающей систем крови в семьях, в которых особенно часто отмечаются инсульты головного мозга (К. Калмыкова, 1968).

Ряд врожденных и передаваемых по наследству энзимопатий был обнаружен фармакодинамически, в течение экспериментального исследования или клинического применения тех или иных средств. Первым фармакогенетическим достижением считается работа Sawin и Glick (1943), которые показали, что эстераза, гидролизующая атропин, имеется отнюдь не у всех кроликов и представляет собой аутосомный доминантный признак, передаваемый по наследству. Далее было установлено, что крысы некоторых генетических линий в 3 раза медленнее других биотрансформируют антипирин,



а мыши некоторых линий выдерживают дозу инсулина, которая в 300 раз больше обычной смертельной (Clarke, 1965; Sidenur, 1969). У людей фармакогенетически определены различия в биотрансформации изониазида, дитилина, салицилатов, бутадiona и ряда других лекарственных веществ, а также парадоксальные фармакотерапевтические осложнения типа гемолитических и иных кризов, обусловленных генетической недостаточностью некоторых ферментов или их аномалиями.

Изониазид (тубазид) стал применяться для лечения больных туберкулезом в 1952 г., а уже в 1953 г. Bönicke и Reif описали различия в его выведении из организма. Через 6 часов после дачи стандартной дозы изониазида (10 мг/кг) его концентрация примерно у половины больных была достоверно выше, чем у остальных, что свидетельствует о замедленном выведении. Evans с сотрудниками в 1960 г. установили, что такое замедление сопряжено со снижением активности ацетилазы в печени (тесно связанной с функцией кофермента А) и является аутомным рецессивным признаком. Такие лица достоверно чаще страдают от полиневритов и других побочных явлений, вызываемых изониазидом (Sidenur, 1969); при проведении соответствующей пробы у 19 больных, у которых лечение изониазидом осложнилось полиневритом, оказалось, что у 17 из них биотрансформация изониазида протекала замедленно (Hartmann, Cleve, 1966). Однако туберкулостатическая эффективность изониазида у лиц, биотрансформирующих его быстро, оказалась не меньшей, чем у медленно биотрансформирующих (Evans et al., 1963). Среди жителей Западной Европы, Индии лица с ускоренным превращением изониазида составляют примерно половину населения, среди японцев и эскимосов — около 90% (см. ниже).

Процент лиц с медленной биотрансформацией изониазида среди различных этнических групп (Jung, 1969)

Суданцы	65%	Негры в США	50%
Индусы	60%	Китайцы	15%
Израильяне	60%	Японцы	11%
Европейцы	55%	Эскимосы	5%

Дитилин — широко применяемый в анестезиологии миорелаксант кратковременного действия; после внутривенного введения 30—100 мг дитилина наступает остановка дыхания, продолжающаяся обычно всего 2—5 минут, так как сывороточная псевдохолинэстераза быстро его гидролизует. Однако еще в 1952 г. Bourne и др. описали парадоксальное усиление действия дитилина с продолжительностью апноэ до нескольких часов. Оказалось, что у этих лиц сильно понижена



активность псевдохолинэстеразы, хотя ее количество в сыворотке в пределах нормы. Снижение активности этого фермента обусловлено генетическим видоизменением его аминокислотного состава. Также было установлено, что аномальные варианты слабее блокируются антихолинэстеразными средствами. Резко сниженная активность сывороточной псевдохолинэстеразы встречается примерно у 0,1% населения и является аутосомным рецессивным признаком. Гетерозиготность с частично сниженной активностью псевдохолинэстеразы обнаруживается у 3—4% населения; остальные 96—97% населения обладают гомозиготной обусловленной нормальной активностью этого фермента (Goedde, Schöpf, 1964). Для исследования активности псевдохолинэстеразы предложены тесты, основанные на определении эффективности ее блокирования дикаином (дикаиновое число): при нормальной активности этого фермента стандартной концентрацией дикаина блокируется 79% активности псевдохолинэстеразы, при гетерозиготной несколько сниженной — 62%, а при гомозиготной резко сниженной — всего 16% (Goedde, Fuss, 1964). Резкое уменьшение активности сывороточной псевдохолинэстеразы в отношении местных анестетиков может быть причиной серьезных, иногда смертельных, осложнений при их применении (Jung, 1969; Labram, 1970).

#### ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ И МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЧЕСКИЕ КРИЗЫ

Плазмохин (плазмоцид), производное 8-аминохинолина — высокоэффективное противомаларийное средство, был введен в медицинскую практику в 1925 г. Уже в 1926 г. Cordes описал случай острого приступа внутрисосудистой анемии, закончившейся смертью. Случаи гемолитических кризов на 2—3-и сутки после начала приема плазмоцида и других производных 8-аминохинолина участились во время второй мировой войны среди солдат, сражавшихся на Дальнем Востоке и получавших эти противомаларийные средства. Клинически у чувствительных к этим средствам людей после 2—3-кратного приема (по 30 мг) препарата в сутки на 2—3-й день наступает потемнение мочи, появляются мышечные боли в пояснице и других частях тела; в более тяжелых случаях отмечаются анемия, метгемоглобинемия и желтуха. После отмены препарата все явления через 1—2 недели исчезают, а в легких случаях они постепенно проходят и без отмены этого лекарственного средства (Beutler, 1969).

Все попытки доказать иммунологическую, аллергическую природу гемолитического криза от плазмоцида и его аналогов оказались тщетными. В 1954 г. Degg с соавторами показали, что меченные  $\text{Cr}^{51}$  эритроциты у чувствительных к этим пре-



паратам лиц живут в крови те же 120 дней, что и у клинически здоровых. Переливание таких меченых эритроцитов от чувствительных лиц к нечувствительным не укорачивает срока их выживаемости, но дача нечувствительному реципиенту плазмоцида или его аналогов вызывает избирательно распад меченых эритроцитов, перенесенных ему в кровь от чувствительных к этим препаратам лиц. Путем применения  $Fe^{59}$  было также показано, что у чувствительных к плазмоциду лиц после введения препарата разрушаются лишь эритроциты, прожившие более 60 дней, а более молодые клетки сохраняются. Это позволяет понять, почему при начальном умеренном гемолитическом кризе состояние больного может улучшиться без отмены препарата (Г. А. Алексеев, Ю. Н. Токарев, 1969).

Только в 1957 г. Waller с соавторами вскрыли истинную причину чувствительности к плазмоцину и его аналогам. Оказалось, что у этих лиц имеется генетически обусловленная недостаточность фермента глюкозо-6-фосфат — дегидрогеназы (Г6ФД), окисляющей восстановленный глутатион. Вот почему плазмоцид и его аналоги вызывают гибель лишь «пожилых» эритроцитов, у которых иссякли запасы Г6ФД. Так что этот сопряженный с X-хромосомой рецессивный признак приводит не к качественному, а лишь к количественному отклонению от нормы — образующиеся эритроциты обладают существенно меньшими запасами Г6ФД. Этот генетический дефект встречается сравнительно часто, примерно у 10% населения присредиземноморских стран, а также Ирана, Ирака и негритянского населения США (Clarke, 1965).

Кроме производных 8-аминохинолина, гемолитические кризы у чувствительных к ним лиц вызывают более 25 других медикаментов, способных усиливать процессы окисления — некоторые сульфаниламидные препараты (стрептоцид, норсульфазол), производные ацетанилида (фенацетин), нитрофурана (фурадонин), пиразолона (антипирин), аналоги витамина К, нафталин, левомецетин и др., а также бобы (*Vicia faba*), что называется фавизмом. Наряду с гемолизом иногда отмечается и метгемоглобинемия (Waser, 1966; Beutler, 1969). Недавно описан случай тяжелого острого гемолитического криза после приема болеутоляющего средства глифанана, являющегося производным 8-аминохинолина (Motin et al., 1969). Острые гемолитические кризы, развивающиеся совершенно непредвиденно у больных, эритроциты которых отклонены от нормы в отношении содержания Г6ФД, представляют немалую опасность, которую усугубляет неосведомленность врачей в этом вопросе, так как ни в учебниках, ни в монографиях, ни в периодической печати эта генетическая аномалия практически не освещается (И. А. Кассирский, 1968).



Для определения недостаточности Г6ФД используется тест на глутатион. При инкубации эритроцитов в растворе плазмоцида количество восстановленного глутатиона уменьшается. Добавление глюкозы приводит к его восстановлению лишь в том случае, если в эритроцитах имеется в достаточном количестве Г6ФД (Г. А. Алексеев, Ю. И. Токарев, 1969).

Полагают, что недостаток Г6ФД в эритроцитах, как и аномальные гемоглобины, сравнительно часто встречаемые также среди жителей Средиземноморья и неблагополучных в отношении малярии стран Африки, получили сравнительно большее распространение потому, что жизнеспособность таких эритроцитов меньше и они образуют менее благоприятную среду для малярийного плазмодия (Г. А. Алексеев, Ю. И. Токарев, 1969; Clarke, 1965). Применение сульфаниламидных препаратов при лечении больных гемоглобинопатиями (наличие у них в эритроцитах аномальных гемоглобинов HbZ, HbS, HbH, HbM) может привести к гемолитической анемии и метгемоглобинемии (Beutler, 1969).

Акталаземия была случайно обнаружена японским отоларингологом Takahara в 1947 г. у 11-летней девочки с некротизирующими изъязвлениями слизистых оболочек полости рта, носа и носоглотки. После хирургического удаления некротизированных тканей врач оросил слизистые оболочки раствором перекиси водорода. Вместо ожидаемого пенообразования наступило лишь побурение крови. Специальное исследование показало полное отсутствие каталазы как в крови, так и в других тканях этой больной, что представляет собой аутосомный рецессивный признак, встречающийся сравнительно редко. В Швейцарии при поголовном обследовании 18500 новобранцев отсутствие каталазы было установлено у 2 лиц (Aebi et al., 1961). Клинически эта аномалия обычно проявляется лишь в детском возрасте при попадании в организм стафилококков, образующих перекиси. Так как в этих случаях отсутствует каталаза, избыток перекисей угнетает тканевое дыхание, что приводит к изъязвлениям и некрозу, вплоть до потери зубов и даже челюсти (Takahara, 1952).

Порфирия может быть генетически обусловленным расстройством обмена веществ и представлять собой аутосомный доминантный признак. Приступы порфирии чаще всего наступают после применения барбитуратов, а также алкоголя, анальгетиков, наркотических средств (особенно пентотала). В промежутках между приступами больные обычно беспокойны, раздражены, страдают бессонницей, однако ряд синтетических средств им назначать нельзя ввиду опасности провокации приступа порфирии. Они лечатся обычно растительными успокаивающими средствами, препаратами раувольфии, резерпином, производными фенотиазина. Особенно распространено это заболевание в ЮАР, среди населения ко-



торой насчитывается более 8000 больных этой наследственной болезнью (И. А. Кассирский и др., 1968a; Sidenur, 1969).

Врожденная семейная негемолитическая желтуха, описанная Crigler и Najjar (1952), возникает у новорожденных в первый же день жизни вследствие полной неспособности печени к образованию глюкуроната билирубина ввиду отсутствия глюкуронаттрансферазы. Не удаляемый этим путем билирубин накапливается в печени и приводит нередко к развитию тяжелой желтухи, обуславливающей особую окраску ядер головного и продолговатого мозга («керииктерус»). Отсутствие или значительную недостаточность глюкуронаттрансферазы можно обнаружить фармакогенетическими тестами — дачей салицилатов, ментола, кортизола (гидрокортизона), которые в известной мере выводятся из организма в виде парных соединений с глюкуроновой кислотой; резкое уменьшение этих метаболитов в моче указывает на данную наследственную энзимопатию при наличии соответствующего семейного анамнеза (Clarke, 1965).

Кроме того, установлен ряд менее значительных наследственных энзимопатий фармакогенетического характера — замедление биотрансформации бутадiona, дикумарола, иногда в 10 раз повышенная чувствительность голубоглазых лиц к паредрину (оксифенамину) и ганглиоблокаторам и т. п. (Oelssner, 1968; Jung, 1969).

### ТЕРАТОГЕНЕЗ

Примерно у 2—4% новорожденных отмечаются разные явные и скрытые врожденные уродства; 80—85% из них обуславливают эндогенные факторы (хромосомные аномалии и аберрации), а остальные 15—20% представляют собой результат неблагоприятных воздействий на развивающийся плод различных экзогенных факторов, среди которых лекарственные средства, к сожалению, занимают не последнее место (Б. Колосов, 1963; В. Д. Тимаков, 1968; А. Ш. Черных, П. Н. Александров, 1969; Willbrandt, 1963; Gottschewski, 1968). Сверхкомплектная (третья) 21 хромосома приводит к синдрому Дауна, который встречается у одного из 600—700 новорожденных. Трисомия хромосом 13 и 15 обнаруживается в ряде случаев отставания в физическом и умственном развитии, врожденной глухоты и слепоты, волчьей пасти, уродства стоп и т. п. Некомплектность или сверхкомплектность половых хромосом обуславливает развитие синдрома Клайнфельтера, Шерешевского—Турнера и других проявлений тяжелого интерсексуализма. Хромосомные аномалии и аберрации обнаруживаются у некоторых больных шизофренией, маниакально-депрессивным синдромом (Э. С. Наталевич, 1968), ожирением, различными эндокринными расстрой-



ствами, а также играют весьма существенную роль в развитии злокачественных болезней крови и злокачественных опухолей различных органов. Общее число известных наследственных болезней превышает 1500 (В. Д. Тимаков, 1968).

Наряду с эндогенными факторами тератогенно действуют и экзогенные. Но они самостоятельного значения не имеют. В подавляющем большинстве случаев лекарственные вещества, так же как и другие факторы, лишь модифицируют эф-

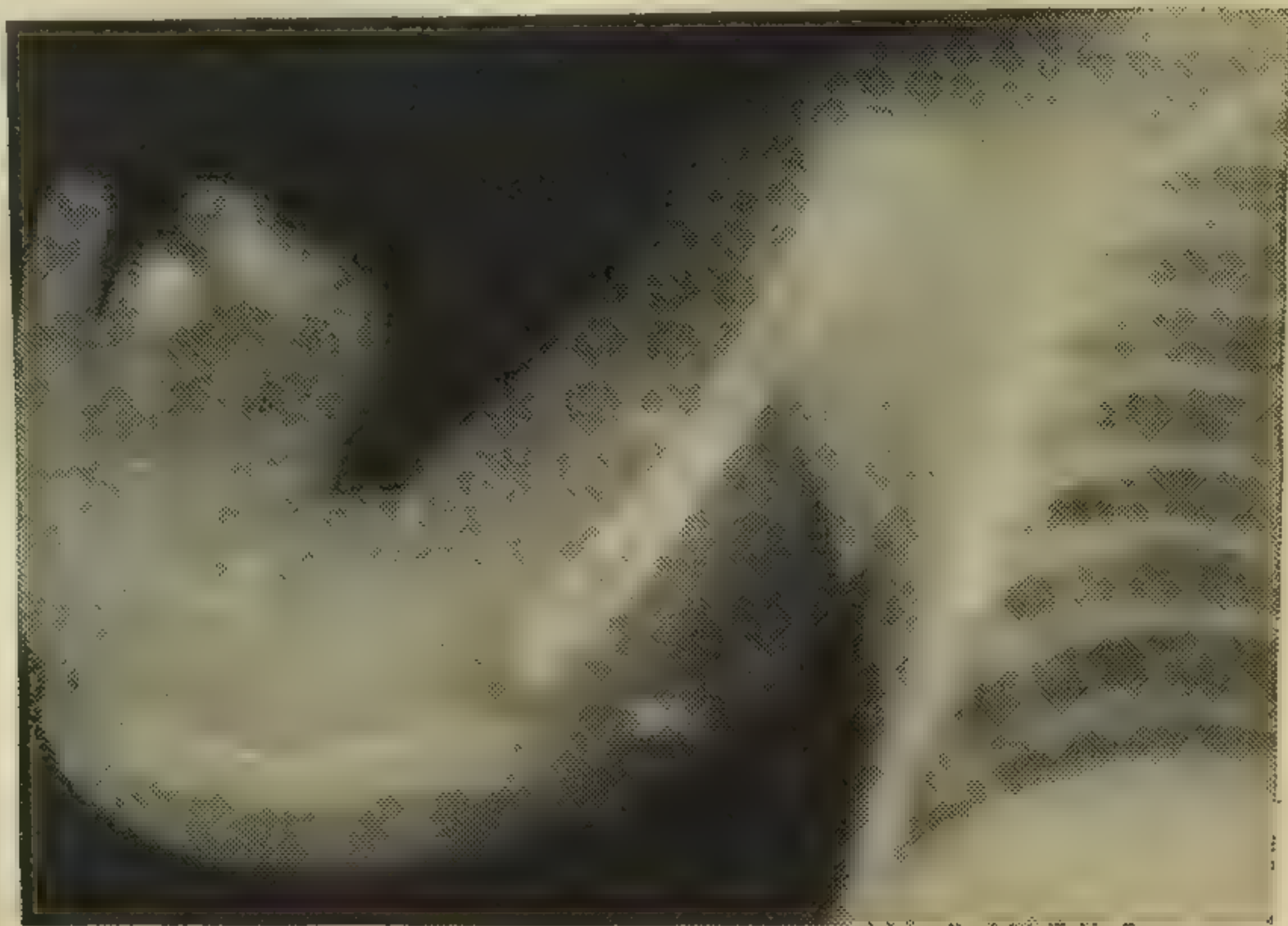


Рис. 34. Аплазия лучевой кости и дисплазия большого пальца правой руки, сопряженные с тератогенным действием талидомида (по Heintz).

фекты хромосомной регуляции. Результаты этих нарушений не закрепляются и по наследству не передаются. Однако некоторые лекарственные средства, особенно алкилирующие цитостатики — производные азотистого иприта, этиленимина и др., действуют мутагенно. Возникшие в этих случаях отклонения и уродства наследуются (И. А. Рапопорт, Н. Н. Зоз, 1962). В настоящее время отечественные ученые получили сверхмутагены — нитрозоалкилмочевины, нитрозоалкилуретаны и другие производные нитрозаминов, вызывающие 100% мутаций и более (И. А. Рапопорт, 1968).

Эффект действия экзогенных факторов зависит в основном от стадии эмбрионального развития. Так, на ранних стадиях они вызывают билатеральные, в большинстве случаев тяжелые поражения, которые нередко приводят к внутриутробной гибели зародыша, что на статистике тератогенеза никак не отражается. Поэтому действительные соотношения эндогенного тератогенеза достоверно не известны. На более



поздних стадиях развития зародыша поражения от неблагоприятного действия экзогенных факторов развиваются несимметрично, а в завершающем утробное развитие плода периоде характер причиняемых ими повреждений все более сходен с таковым у новорожденных и сами нарушения обычно бывают функционального порядка. Поскольку неблагоприятное действие экзогенных факторов наиболее опасно в начале беременности, то многие авторы советуют в течение первых 3—4 месяцев не назначать никаких лекарств без серьезных показаний.

**В и т а м и н ы.** Экспериментальный гипervитаминоз нередко приводит к уродствам плода. Так, гипervитаминоз витамина А вызывает множественные уродства в формировании черепа, туловища, а также конечностей у 30—50% плодов белых мышей (Knudsen, 1967). Избыточное введение витамина D приводит к отложению солей кальция в плаценте, почечных канальцах, кровеносных сосудах, вследствие чего нарушается питание плода, вымывание конечных продуктов обмена веществ, а также развитие плода; перегрузка витамином К может вызвать гемолиз (Hottinger, 1963).

Неблагоприятно сказывается на развитии плода также и недостаточность витаминов, причем плод более чувствителен, чем материнский организм. Так, недостаточность рибофлавина начинает сказываться на развитии плода при снижении его минимальной суточной дозы всего на 17%, тогда как на материнском организме лишь при уменьшении ниже 50% (Willbrandt, 1963).

Особую опасность представляют медикаменты антивитаминозного действия, в частности антагонисты и антиметаболиты фолиевой кислоты, столь необходимой для нормального синтеза нуклеиновых кислот. Уже небольшие их дозы (6—12 мг) способны умертвить плод в первую треть зародышевого развития. Нередко они и применяются с этой целью. Однако в ряде случаев такое «лечение» приводит к рождению тератогенно изуродованного ребенка, причем уродство проявляется преимущественно в области развития черепа и центральной нервной системы (А. Дыбан, 1965; Е. М. Тареев, 1968; Hottinger, 1963; Milunsky, 1968). В частности, роковое тератогенное действие талидомида многие авторы объясняют тем, что один из 15 его метаболитов благодаря сродству с глютаминовой кислотой действует как антиметаболит фолиевой кислоты (Л. М. Филлипова, 1965; Willbrandt, 1963). Кстати, фенобарбитал, дифенин, хлоридин действуют так же, как антифолиевые факторы (А. Дыбан, 1965).

Антикоагулянты дикумаринового, а также фенилиндандионового ряда — антиметаболиты витаминов К, при лечении ими беременных женщин могут вызвать эмбриопатии (Heintz, 1966).



**Гормоны.** Общеизвестно неблагоприятное влияние на онтогенез отсутствия тиронинов — в эксперименте это тормозит превращение головастиков в лягушек, а в клинике врожденная недостаточность или аплазия щитовидной железы тормозит физическое и психическое развитие, приводит к кретинизму. Известно также неблагоприятное влияние на онтогенез сахарного диабета — больные им женщины нередко страдают привычными выкидышами, у них беременность часто разрешается мертвым плодом или они рожают очень крупных детей, весом 4—6 кг, нередко с недоразвитыми системами дыхания и кровообращения, с признаками гипотиреондизма. Крупный вес, гипотиреондизм и ряд других явлений объясняются компенсаторной гиперфункцией поджелудочной железы плода, когда внутриутробная его жизнь протекает в гипергликемической среде материнского организма. Поэтому во время беременности таким больным следует продолжать лечение инсулином, несмотря на клиническое улучшение, наступающее за счет гиперфункции поджелудочной железы плода, а для коррекции недостаточной функции щитовидной железы плода назначают матери тиреондин. Вместе с тем прием матерью тиреостатических средств во время беременности неуклонно приводит к угнетению также и щитовидной железы плода, как применение паратиреондина приводит к угнетению его эпителиальных телец, а применение преднизолона и других глюкокортикоидных препаратов — к угнетению гипофизоадреналовой системы. После рождения у ребенка вследствие угнетающего воздействия паратиреондина развивается тетания (Hottinger, 1963), а в случае длительного лечения глюкокортикоидами — гипoadренализм и резкое падение сопротивляемости к различным вредным воздействиям (Clarke, 1965).

Введение в организм матери андрогенно действующих средств (в том числе и анаболических стероидов, глюкокортикоидов) может привести к половому уродству — псевдогермафродитизму женского плода. Дача глюкокортикоидов или АКТГ в первые 2—3 месяца беременности может замедлить процессы эмбрионального развития, вследствие чего рождаются дети с «заячьей губой» и «волчьей пастью» (Дж. Х. Глин, 1960).

**Лекарственные вещества.** Уже в глубокой древности люди знали, что лекарства могут оказывать вредное действие на плод. Недаром один из основных обетов, перечисляемых в клятве Гипократа, гласит, что посвящаемый в сословие врачей не должен давать женщине снадобья, изгоняющие плод.

Наиболее тератогенными являются цитостатические, антибластомные средства; они не только угнетают различные звенья обмена, замедляют и нарушают эмбриональное разви-



тие, но и действуют мутагенно. Некоторые из них — производные азотистого иприта, этиленимины, колхицин — широко применяются в экспериментальной и прикладной генетике. Действие некоторых из них подобно действию проникающей радиации (поэтому их называют радиомиметиками, т. е. лучеподобными), которая благодаря «прямым попаданиям» квантов излучения в генетический аппарат клетки вызывает точечные мутации, хромосомные aberrации, нарушения расхождения гомологичных хромосом (Б. Конюхов, 1963). В Германии после Первой мировой войны, в 1922—1927 гг. в разгар инфляции многие женщины с целью предупреждения беременности на ближайшие 2—3 года добровольно подвергались облучению малыми дозами рентгеновых лучей. Вследствие этого в дальнейшем резко повысилась тератогения, родилось значительно больше микро- и анцефалов, детей с атрофией головного мозга, катарактой, колобомой, хорниоретинитом, палатосхизмом, аномалиями конечностей, мочеполовых органов и т. п. (Hottinger, 1963). Подобные уродства плода вызывают и антибластомные средства, особенно когда они применяются для изгнания плода в первые месяцы.

Тератогенные эффекты могут вызвать и другие abortивные средства, нередко не приводящие к удалению плода, а лишь к его повреждению, так же как и различные противозачаточные средства, которые перед оплодотворением не уничтожают, а лишь повреждают сперматозоиды (Heintz, 1966).

Другие лекарственные средства вызывают тератогенные эффекты значительно реже. Так, применение талидомида в одной лишь ФРГ достигало почти 30 миллионов таблеток в сутки. Довольно широко он употреблялся и в ряде других стран в течение 2—3 лет, а численность его жертв — детей с ластообразными как у тюленя конечностями, т. е. фокомелией (от греческих слов фока — тюлень и мелос — конечность), во всем мире доходит до 10 000 (см. рис. 34). Только благодаря столь массовому потреблению талидомида и проявились его тератогенные свойства. Вполне возможно, что ряд лекарственных препаратов, употребляемых и в настоящее время, также могут действовать тератогенно, но мы этого не замечаем, так как они употребляются в значительно меньшем количестве (Viwell, 1964).

Все же талидомидовая трагедия потрясла весь мир и вызвала кризис доверия к медицине в капиталистическом обществе (Willbrandt, 1963). В литературе описываются случаи тератогенного действия гипогликемизирующих сульфаниламидных препаратов (А. Дыбан, 1965), диуретиков (Hottinger, 1963), неблагоприятное действие тетрациклинов, которые, включаясь в костную ткань, нарушают развитие костной системы плода, а включаясь в ткани зубов, окрашивают их



в желтый цвет и предрасполагают к поражению кариесом (Heidelmann, 1969).

Значительно чаще лекарственные средства, особенно принимаемые матерью в завершающем периоде беременности, вызывают различные расстройства у плода (впоследствии и у новорожденного) преимущественно функционального характера. Так, алкоголь, домашнее «лекарство» от разных бед и «верное» средство для повышения образования молока, нередко приводит к преждевременным родам, повышает перинатальную смертность, закладывает основу таким расстройствам нервной системы, как невропатии, психопатии, эпилепсия, обуславливает замедление физического и психического развития, хотя в эксперименте тератогенное действие этанола не доказано. О пагубном влиянии алкогольных напитков на потомство хорошо знали древние римляне. Их обычай запрещал новобрачным пить вино на свадебном пиру и до зачатия первенца, а о глупце говорили, что, видимо, отец был пьян, когда его зачал.

Неблагоприятно на развитии головного мозга плода отражается острое или хроническое (интенсивное курение!) отравление матери окисью углерода (Heintz, 1966). Лечение матери стрептомицином, канамицином и прочими ототоксическими антибиотиками может привести к поражению кортиева органа плода, вследствие чего ребенок рождается тугоухим или совсем глухим (А. С. Либов, 1966; Heidelmann, 1969). Морфин и его аналоги, если ими злоупотребляют во время беременности, вызывают пристрастие у ребенка в утробе матери, он рождается наркоманом. В течение 6 первых дней он испытывает муки абстиненции — возбужден, неусыпно кричит, у него появляются судороги, нарушение дыхания и другие вегетативные расстройства (В. В. Бориневич, 1963). Так же возникает внутриутробное пристрастие к снотворным, когда мать злоупотребляет ими, в частности ноксироном, во время беременности, с более или менее тяжелой постнатальной абстиненцией (Hamburger, 1964). Недавно описан случай тяжелой миастении новорожденного, причиной которого авторы считают интенсивное лечение матери антихолинэстеразными средствами во время беременности (Blackwell et al., 1969).

Тератогенное действие талидомида не только потрясло воображение мировой общественности, но и поставило вопрос о необходимости строжайшего экспериментального исследования тератогенного действия лекарственных средств. Однако результаты оказались весьма парадоксальными — в эксперименте талидомид почти не оказывал тератогенного действия, в то время как кофеин, ацетилсалициловая кислота и ряд других издавна известных и широко употребляемых средств вызывали различные тератогенные эффекты (А. Дыбан,



1965; Л. М. Филиппова, 1965; Willbrandt, 1963). Эмбрионы животных, особенно мелких, филогенетически весьма отдаленных, реагируют на лекарственные вещества иначе, чем эмбрионы человека, так как они развиваются значительно быстрее, сравнительно проще; их обмен веществ отличен во многих отношениях от обмена в организме человека.

Возможность тератогении и невозможность полностью ее исключить путем эксперимента на животных накладывают на врача особую ответственность, когда он назначает лекарства беременной женщине. Поэтому во время беременности, особенно в первую треть, когда развивающийся в утробе матери плод особенно раним, лекарства следует назначать лишь тогда, когда здоровью или жизни матери угрожает реальная опасность, а от попыток обеспечить эмоциональный комфорт фармакологическими средствами (в случае бессонницы, болевых ощущений, нервного напряжения и т. п.) следует воздержаться и принимать общегигиенические и психотерапевтические меры.

### КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Канцерогенез, или бластомогенез, — это вызванное лекарственным веществом или другим фактором изменение воспроизводства клеток, отдельных тканей, органов, реже — систем, причем нормальные клетки теряют в большей или меньшей степени функциональную и морфологическую специализацию, дифференциацию и начинают безудержно размножаться, причиняя все возрастающий вред соседним тканям и приводя в конечном счете к гибели организма. Наступающие вследствие канцерогенеза изменения генетического аппарата клетки необратимы и передаются по наследству всем последующим ее генерациям.

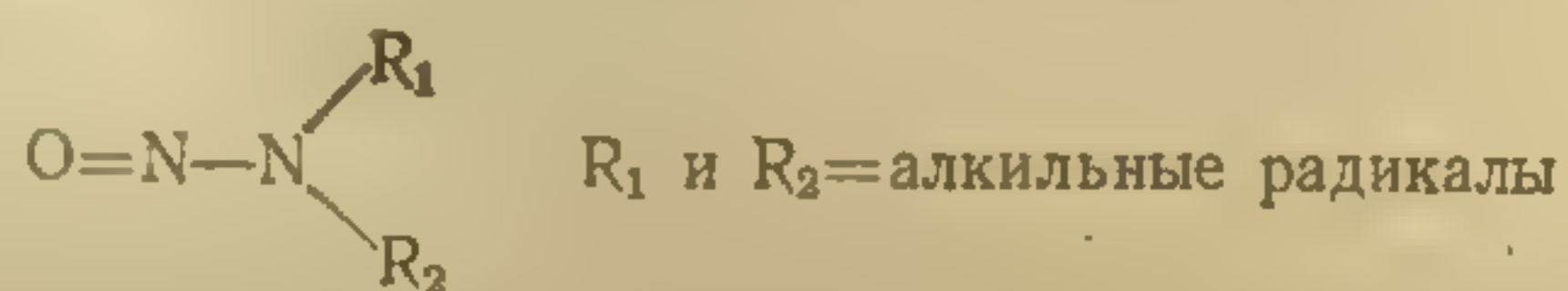
В начале канцерогенез был открыт эмпирически как профессиональное заболевание. В 1776 г. английский хирург Pott описал несколько случаев рака мошонки у трубочистов, в 1820 г. был описан рак мочевого пузыря у рабочих, длительно работавших с мышьяком, в 1876 г. — рак кожи от антрацена, в 1895 г. — рак мочевого пузыря у рабочих анилино-красочной промышленности (Tghaut, 1954). Ученые стали искать вещества, возбуждающие профессиональный рак, в первую очередь в продуктах переработки каменного угля. В 1915 г. Yamagiwa и Ishikawa после 2-летнего смазывания каменноугольным дегтем уха кролика получили экспериментальный рак кожи. В 1932—1934 гг. был выделен из каменноугольного дегтя и получен синтетически ряд ненасыщенных полициклических углеводородов (дибензантрацен, бензпирен и др.), отличающихся в эксперименте на различных животных высокой канцерогенной активностью. В настоящее время известны



тысячи веществ, способных в эксперименте действовать канцерогенно. Кроме полициклических углеводородов, такими свойствами обладают окиси некоторых тяжелых металлов, ароматические амины, гликозиды, алкалоиды, антибиотики, макромолекулярные соединения типа пластмасс (в том числе макромолекулярный препарат железа ферродекстран) и многие другие. Хотя для большинства из них канцерогенное действие на человека не доказано, однако рост заболеваемости злокачественными новообразованиями, несомненно, в известной мере обусловлен также и канцерогенным воздействием химических соединений, применяемых все шире и обильнее, как в медицине, так в промышленности и в быту.

Из лекарственных средств бесспорно доказано канцерогенное действие торотраста, неорганических препаратов мышьяка и некоторых цитостатических средств, однако многие препараты находятся под подозрением (Truhaut, 1967). Профессионально неблагополучными в канцерогенном отношении считаются различные дегти, некоторые продукты переработки нефти, мышьяк, хром, никель, кобальт и некоторые другие металлы.

Большинство канцерогенно активных веществ являются продуктами химической промышленности, однако некоторые из них встречаются и в природе. Так, в последнее время повышенный интерес вызывают нитрозамины:



Как уже упоминалось выше, они являются мощными мутагенами. Их канцерогенная активность также очень высока — для индуцирования гепатомы и некоторых форм рака у крыс достаточно однократного их применения в сравнительно небольшой дозе. Они получены синтетически, однако оказалось, что нитрозамины образуются в пищевых продуктах — мясе, рыбе, сырах, при контакте их органических веществ с нитратами и нитритами, широко применяемыми в пищевой промышленности; нитрозамины образуются при прожаривании мучных и иных продуктов (Gibel, Gummel, 1967), при сгорании табака (Masuda et al., 1967). Гликозид циказин, содержащийся в плодах пальмы саго, в организме превращается в нитрозамин и вызывает соответствующие поражения у местных жителей, потребляющих саго в пищу постоянно в немалых количествах. Синтетически полученный канцероген этионин оказался естественным метаболитом многих микроорганизмов, в том числе и кишечной палочки, если она произрастет в среде, богатой метионином и сульфатами (Gibel, Gummel, 1967). Акад. Л. М. Шабад еще в 1947 г. эксперимен-



тально доказал наличие эндогенных бластоогенных веществ, главным образом стероидного строения; в последнее время большое значение придается и метаболитам триптофана (М. М. Петяев, 1968).

Механизм канцерогенеза окончательно не выяснен. Большинство авторов полагают, что канцерогены превращают нормальную клетку в раковую путем мутации, но дискутируются еще две возможности — отбор предсуществующих клонов раковых клеток или предраковых, с более лабильным генетическим аппаратом и активация онкогенных вирусов (Ч. Хайдельберг, 1965; Dappenberg, 1963). Индукционная мутация, т. е. нарушение нормальных превращений нуклеиновых кислот, объясняется по-разному: наличием своеобразной «ударной» электронной зоны — участка молекулы с высокой электронной плотностью (И. Збарский, 1960); донаторством электронов, в частности от ароматических аминов, хинонов (Meyer, 1958; Laskowski, 1967) с высокой реакционной способностью, наличием свободных радикалов (М. М. Петяев, 1968); стереохимическим сходством со спаренным нуклеотидом и включением в ДНК (Dappenberg, 1963); включением в дыхательную цепь и уменьшением Р/О коэффициента (Т. Е. Михайловский, Ю. П. Козлов, 1967); алкилированием аминогрупп, фосфатных групп, пуриновых и пиримидиновых оснований (С. В. Аничков, М. Л. Беленький, 1968).

Все эти и другие нарушения — лучевые, термические, механические и пр., как бы многообразны они ни были, приводят к одному результату — перерождению нормальной клетки в раковую, к нарушению внутриклеточной регуляции, снятию цитогенетической репрессии роста, которая по теории Жакоба и Моно, сдерживает процессы воспроизводства живого вещества, и клетка начинает безудержно расти (Н. И. Шапиро, 1967). Следовательно, раковое перерождение является ответом генетического аппарата на вредный фактор. Тот же фактор, например нитрозамины, может при соответствующих условиях подействовать тератогенно (И. А. Рапопорт, 1968; Jobst, 1967). Анилин и другие производные ароматических аминов — представители соединений с так называемой парагруппой, благодаря общности метаболитов вызывают перекрестную сенсibilизацию, когда они взаимодействуют с белками (см. стр. 23). Когда же подобные метаболиты взаимодействуют с нуклеиновыми кислотами, они способны привести к раковому перерождению. Так, канцерогенез переплетается с аллергией (Meyer, 1958).

До сих пор достоверно не известно в отношении большинства канцерогенов, что вызывает раковую мутацию — сами эти вещества или их метаболиты. В 1895 г. хирург Rea описал так называемый анилиновый рак, и лишь через 40 лет выяснилось, что канцерогенно действуют более реакционноспособ-



ные метаболиты анилина, ароматические амины: 2-нафтил-амин (о его производном хлорнафтазине будет сообщено дальше), 4-аминодифенин и 4-аминостильбен. Возможно, что и минеральные канцерогены — мышьяк, хром, кобальт, цинк и др., вызывают раковое перерождение опосредованно, нарушая деятельность определенных металлоферментов, так как введение комплексона ЭДТА (очищающего ткани от ионов тяжелых металлов) значительно ослабляет их канцерогенное действие (Н. В. Лазарев, Н. П. Напалков, 1963). Нитрозамины биотрансформируются в диазоалканы, которые и действуют канцерогенно (Gibel, Gummel, 1967).

Значимость особенностей метаболизма в канцерогенезе подтверждается видовой специфичностью канцерогенного эффекта. Так, известно, что четыреххлористый углерод на митохондрии печени у мышей действует сильно угнетающе, а у крыс — слабо; соответственно он вызывает раковое перерождение печени лишь у мышей (Л. С. Салямон, Г. Ф. Плужникова, 1967). Диметиламиноазобензол долгое время применялся в пищевой промышленности в качестве красителя, в частности масла (бutterгельб). Оказалось, что он является сильным канцерогеном для крыс, но еще канцерогенность для человека не доказана (Meyer, 1958; Fürst, 1966). Поэтому экспериментальные данные о канцерогенных свойствах веществ нельзя переносить без критического анализа в клинику. Следует полагать, что особенности обмена веществ в организме опосредуют не только сам канцерогенный эффект, но и его направленность, распространение, органоспецифичность (Ю. М. Васильев, 1963; Weissburger, 1968).

Канцерогенный эффект проявляется не сразу, а через определенный латентный период, который также видоспецифичен: для грызунов исчисляется месяцами, для собак и обезьян — годами, а для человека — десятилетиями (Ю. М. Васильев, 1963; Jung, 1967). При этом длительность латентного периода зависит от дозы и интенсивности воздействия канцерогена, но и однократный контакт с канцерогеном, как доказано в эксперименте, приводит к необратимому раковому перерождению клетки; поэтому в принципе невозможно говорить о пороговой, т. е. о допустимой дозе или концентрации для канцерогенов.

Развитие или прогрессия канцерогенного процесса значительно ускоряется при содействии некоторых веществ, которые сами не действуют канцерогенно. Например, длительное смазывание кожи кролика или мыши кротонским маслом не вызывает канцерогенного эффекта, однако нанесение на кожу небольшой дозы бензпирена (вызывающей рак кожи в среднем лишь у 5% подопытных животных) и последующее смазывание в течение 14 дней кротонским маслом приводят к развитию рака кожи в 80% случаев (И. А. Абольник, 1960).



Такие вещества называются коканцерогенами. Коканцерогенно может действовать избыток стероидных гормонов в организме (Heatz, 1967), так же как и недостаток витаминов — при недостаточности витамина В<sub>6</sub> метаболит триптофана ксантуреновая кислота превращается у крыс в канцерогенную 8-оксихинальдовую кислоту (Tamada, 1967). Так что развитие канцерогенного процесса происходит, по-видимому, стадийно. В 1941 г. И. Беренблум высказал мнение, что канцерогены лишь индуцируют процесс, вызывая мутацию, раковое перерождение (стадия индукции), а дальнейшее развитие стимулируют, продвигают другие вещества, коканцерогены (стадия стимуляции или промоции). Некоторые авторы разделяют процесс канцерогенеза на большее количество стадий (Kaiser, 1941). Если канцерогенное действие для человека доказано или предполагается лишь для сравнительно немногих лекарственных препаратов, то вопрос о коканцерогенном действии медикаментов исследован весьма мало и остается по существу открытым.

При исследовании комбинированного действия канцерогенных веществ наряду с суммацией, а также и потенцированием (особенно со стороны коканцерогенов) отмечается и антагонистический эффект. Стереохимические гидрированные аналоги полициклических углеводов теряют канцерогенные свойства, что объясняется уменьшением плотности электронов в «ударной зоне», и резко ослабляют канцерогенный эффект негидрированных канцерогенов, по-видимому, вследствие конкурентного соперничества за соответствующие рецепторы (И. Збарский, 1959). Метилхолантрен, стереохимически близкое к стероидам соединение, так же как и стероидные гормоны, индуцирует повышенную активность ферментов в микросомах печени (см. стр. 234), вследствие чего усиливается биотрансформация других, совместно с ним вводимых канцерогенов, и соответственно ослабляется их канцерогенное действие (А. Я. Лихачев, 1968). Трипановый синий у крыс индуцирует саркому, этионин — гепатому; совместное их применение приводит к своеобразной нейтрализации — не развивается ни саркома, ни гепатома (Ito, Farber, 1966). Примечательно, что некоторые потенциальные коканцерогены в ряде случаев действуют антиканцерогенно — кортизон усиливает эффект метилхолантрена, но уменьшает действие бензпирена (С. А. Абольник, 1960), эстрогены и гестагены смягчают вредное действие диэтилнитрозамина до такой степени, что у крыс вместо гепатом развивается лишь цирроз печени (Boquoi, Kreuzer, 1965). Витамин Е уменьшает канцерогенность метилхолантрена (Haber, Wissler, 1962), хлорамфеникол, или левомецетин, — диметиламиноазобензена (Lacassagne, Hurst, 1967), некоторые пиримидиновые производные — уретана (Н. В. Лазарев, Д. А. Асадов, 1967), ацетанилид, или



антифебрин, — флуоренилацетамида (Yamamoto et al., 1968). Elkeles еще в 1959 г. обратил внимание на то, что у больных раком половых желез, желудка, толстого кишечника значительно реже отмечается обызвествление аорты, чем у других больных того же возраста, например у лиц в возрасте 51—60 лет соответственно в 2 и 61% случаев, и высказал предположение о том, что кальций действует на хромосомы стабилизирующе; впоследствии это было подтверждено экспериментально. Установлено, что на ранних стадиях канцерогенеза происходит перераспределение электролитов в клетке — двухвалентные ионы кальция и магния из ядра и митохондрий переходят в цитоплазму; содержание одновалентных ионов калия и натрия в субклеточных структурах существенно не изменяется (Bresciani, Augicchio, 1962). Так что наряду с коканцерогенным стоит также мало исследованный вопрос об антиканцерогенном действии различных медикаментов.

Кратко остановимся на отдельных веществах, применяемых в медицине, канцерогенное действие которых доказано или дискутируется.

Торотраст, двуокись тория, радиоактивное вещество, которое в 1930—1945 гг. применялось в качестве рентгеноконтрастного средства. По истечении латентного 15—20-летнего периода у многих больных проявились индуцированные им злокачественные опухоли различной локализации. Трагические последствия применения торотраста потрясли мировую общественность и вызвали обостренное внимание к возможной канцерогенной опасности со стороны медикаментов (Truhaut, 1967).

Мышьяк. В 1888 г. Hutchinson описал 7 случаев рака кожи у лиц, которые долгие годы принимали препараты неорганических соединений мышьяка, по поводу псориаза, реже — других заболеваний. В 1913 г. Руе с соавторами описали 30 подобных случаев, Fons в 1923 г. — еще 26. Во всех случаях вначале развивались гиперкератоз, затем злокачественные узелки в толще кожи, которые в дальнейшем метастазировали; описаны случаи первичного рака печени, легких. Латентный период: от начала лечения длится 10—20 лет и более, причем злокачественные новообразования иногда появлялись спустя 7 лет и более после прекращения долголетнего лечения. Единичные случаи мышьякового рака медикаментозного происхождения описываются и в настоящее время (Phan Cong Minh, 1966; Regelson et al., 1968). Канцерогенность органических соединений мышьяка не доказана (Truhaut, 1967).

Тяжелые металлы. Хром, никель, кобальт, цинк и ряд других металлов, особенно их сульфиды, сульфаты и прочие соединения, представляют собой профессионально



вредные вещества (Н. И. Лазарев, Н. П. Напалков, 1962; П. П. Движков, И. Н. Потапова, 1968; Я. М. Грушко, 1961; Gilman, Ruckertbauer, 1962; Truhaut, 1954, 1967). Их канцерогенность доказана и экспериментально (В. И. Федорова, 1965; П. П. Движков, В. И. Федорова, 1967; Gilman, 1962, и др.). Поэтому соответствующие препараты следует применять с определенной осторожностью, хотя о злокачественных заболеваниях при их применении с лечебной целью пока не упоминалось (Truhaut, 1967).

**Железо.** Высокомолекулярные препараты железа, типа ферродекстрана, в эксперименте примерно у 55% крыс вызывают саркоматозное перерождение тканей на месте введения, без последующего метастазирования: Robinson в 1960 г. описал подобные изменения у больного, которому на месте внутримышечного введения 6 мл такого препарата через 3 года развилась саркома (Kunz et al., 1963).

**Нитриты и нитраты** сами канцерогенно не действуют. Однако при взаимодействии с органическими веществами пищевых продуктов образуют нитрозамины, действующие гепатотоксически, тератогенно и канцерогенно (Magee, Barnes, 1956; и др.). Кроме того, нитрозамины как действующие канцерогенно метаболиты, образуются при попадании в организм диабетогенного антибиотика стрептозотцина (Avison, Feudale, 1967), глюкозида плодов пальмы саго циказина; а также содержащихся в некоторых грибах афлатоксинов (Gibel, Gummel, 1967).

**Табак.** Обширными и многочисленными исследованиями несомненно доказана связь между раком и курением табака—95—98% больных этим тяжелым заболеванием курят. Знаменательные данные приведены в работе Schmidt (1967)—смертность от рака легких среди врачей Великобритании в 1958—1962 гг. увеличилась от 0,2 до 3,5 случая на 1000 соответственно увеличению выкуриваемых за сутки сигарет. Интересно, что за последующее пятилетие (1963—1967) врачи представляли единственную профессиональную группу, в которой смертность от рака легких достоверно снизилась; как показал анкетный опрос, 4000 врачей из 17 000 опрошенных бросили курить. Отдаленные результаты радикального лечения 102 больных раком в области уха, горла, носа, куривших до операции, показали, что рецидивы в «зоне табака» (in tobacco area) наступили у 2 из 37 бросивших курить и у 21 из 65, оставшихся верными вредной привычке (Moore, 1965). Снижение заболеваемости раком после прекращения курения свидетельствует о действии табака и продуктов его сгорания как коканцерогенного фактора, что подтверждено и в эксперименте (Van Duuren et al., 1966).

**Чай.** В эксперименте настой (5-минутная заварка) чая у мышей при даче вместо питья вызывает предраковые изме-



нения — папилломы в области рта и на спине, а при смазывании кожи резко усиливает канцерогенный эффект бензпирена, т. е. действует коканцерогенно (Kaiser, Bartone, 1967).

**Танин.** В 1925 г. Davidson предложил применять танин для лечения ожогов. Во время второй мировой войны английские хирурги убедились, что при повторных обработках обширных ожоговых поверхностей танин проявляет гепатотоксическое действие. Kagrassy (1959) в эксперименте доказал, что танин наряду с гепатотоксическим обладает и канцерогенным действием, которое предотвращается дистой, богатой казеином и бедной жирами. Дискутируется возможность канцерогенного действия ряда продуктов и препаратов, содержащих танин — тот же чай, кофе, какао, натуральные вина, а также пирогаллола и прочих производных галловой кислоты, например некоторых антиоксидантов (Truhaut, 1967).

**Изониазид (тубазид).** После того как Balo и Juhász установили канцерогенность этого препарата в эксперименте, что было подтверждено одними авторами (Schwann, 1962; Randazzo, 1967) и опровергнуто другими (Lucchesi et al., 1967; Toth, Rustja, 1967), многие клиницисты стали исследовать отдаленные результаты лечения изониазидом, однако подтверждения его канцерогенности пока не установлено (Hammon et al., 1967; Spina et al., 1967; Nyfors, 1968).

**Антибиотики.** Канцерогенное, а также и коканцерогенное действие в эксперименте доказано в отношении гризеофульвина (Barich et al., 1962; Epstein et al., 1967). В отношении пенициллина и других антибиотиков, имеющих лактоновое кольцо в молекуле, высказывается подозрение на возможную канцерогенность (Truhaut, 1967).

**Стероидные гормоны и их аналоги.** Эстрогены, несомненно, действуют коканцерогенно при раке молочной железы, как показал еще Beatson в 1896 г., овариэктомия улучшает его клиническое течение; малые дозы эстрогенов усугубляют эту болезнь, а большие — угнетают (Kennedy, 1912). Однако широкое применение эстрогенов, гестагенов и их синтетических аналогов для лечения гинекологических заболеваний не привело к достоверному увеличению заболеваемости раком молочной железы. Поэтому клиницисты полагают, что эти вещества сами не действуют канцерогенно. Все же стероидные вещества в эксперименте оказались эндогенными и экзогенными канцерогенами (Л. М. Шабад, 1969); по своей структуре им близок полициклический углеводород метилхолантрен, канцерогенное действие которого они усиливают (С. А. Абольник, 1960), так что полностью исключить возможность канцерогенного и особенно коканцерогенного эффекта не следует. Все это необходимо принимать в расчет,



когда стероидные препараты при заместительной и корригирующей терапии принимаются больными в течение многих лет и десятилетий (Hertz, 1967).

Что касается стероидных пероральных контрацептивных средств, то экспериментальные данные весьма противоречивы; ряд авторов отмечают их антиканцерогенный эффект в экспериментах на крысах, мышах и других животных, другие этого не подтверждают (Rudali et al., 1967; Weisburger et al., 1968). Graham с соавторами (1968) описали гиперплазию эндоцервикальных желез, которая развилась у 24-летней женщины после приема пероральных контрацептивов в течение месяца и ей был ошибочно диагностирован рак шейки матки. Хотя после прекращения приема этого средства через месяц все нормализовалось, однако по требованию испуганной пациентки ей удалили матку (придатки оставили); патологоанатомическое исследование подтвердило отсутствие ракового процесса. Окончательный вывод о возможной канцерогенности стероидных противозачаточных средств делать еще рано, так как они в широких масштабах применяются всего лишь 8—10 лет, т. е. меньше средней продолжительности латентного периода канцерогенного процесса у человека (Hertz, 1967).

Тиреостатические средства. Они также принадлежат к медикаментам, которые действуют на нуклеиновый обмен, многие из них стереохимически сходны с пиримидиновыми основаниями нуклеотидов. Экспериментально доказано возникновение сарком у крыс на месте введения метилтиоурацила (Н. П. Напалков, Л. С. Салямон, 1968). Канцерогенное действие перхлората калия в эксперименте не подтвердилось (Osswald, 1968). Все же возможность канцерогенного действия тиреостатических средств не исключается (Triaht, 1967).

Разные препараты. Поскольку многие вещества, содержащиеся в смолах и дегтях, действуют канцерогенно, то подозрение в канцерогенном действии распространяется и на различные дегтярные мази, хотя клинического подтверждения это пока не получило (Triaht, 1967), так же как и на применяемые в медицине продукты перегонки нефти. Экспериментальное исследование мази Вишневского на канцерогенность показало отсутствие такого эффекта (В. А. Файвишевский, А. Л. Шабал, 1956), так же как и исследование основного нитрата висмута (Osswald, 1968), диметилсульфоксида (Elzay, 1967), димедрола, диазолина, кортилона, ДОКА (А. П. Савинская, 1966). Аминазин действует в эксперименте коканцерогенно, значительно усиливая канцерогенное действие диметилбензантрацена у крыс, что объясняется его противовоспалительным действием (А. П. Савинская, 1966).



Пластмассы — бакелит, целлофан, полиэтилен, поливинилхлорид, тефлон, полистирен и некоторые другие вызывают в эксперименте на месте введения в 15—80% случаев возникновение саркомы (А. Х. Коган, 1959). Поэтому участники Парижского симпозиума по канцерогенезу пришли к заключению, что их применение в хирургии, ортопедии и стоматологии следует ограничить, по мере возможности использовать не в виде сплошных пленок и блоков, а перфорированные, нитеобразные, плетеные. Следует предостерегать от одновременного применения облучения, соблюдать осторожность больным с нарушенным обменом веществ — почечнокаменной болезнью, желчнокаменной и т. п. (Truhaut, 1967). Экспериментально доказано оседание на пластмассах эндогенных бластомогенных веществ типа метаболитов триптофана (Л. М. Шабат, 1969).

Антибластомные средства. Большинство из них могут действовать канцерогенно. Уретан — слабое цитостатическое средство, вызывает аденомы легких у мышей (Л. А. Грицоте, 1956), а также действует и тератогенно (DiPaolo, Elis, 1967). Канцерогенное действие доказано и для циклофосфида (Schmähl, 1967) и многих других антибластомных средств (Dannenbergh, 1963). Недавно описан канцерогенный эффект у лиц, в 1954—1962 гг. лечившихся по поводу полицитемии хлорнафазин, производным нафтиламина, действующего канцерогенно (см. стр. 287); латентный период длился от 3 до 10 лет (Thiede, Christensen, 1969).

Близки к антибластомным иммунодепрессанты, широко применяемые при пересадке органов. Они также могут действовать канцерогенно — так, имуран вызывает лимфомы у мышей (Cassey, 1968).

### ОСЛОЖНЕНИЯ ПО НЕСОВМЕСТИМОСТИ

Несовместимость лекарственных веществ, или неблагоприятная интерференция, может быть фармацевтической, фармакологической и фармакотерапевтической.

Врачи нередко стараются в одной лекарственной форме, чаще всего в микстуре, прописать большинство лекарственных средств, которыми они решили лечить больного. Такие импровизированные рецепты, не проверенные на практике, нередко оказываются фармацевтически несовместимыми, так как при изготовлении наступают изменения, физические (выпадение осадка, и т. п.) или чаще всего химические (гидролиз, нейтрализация, распад, изменение окраски и т. п.), что делает лекарство негодным к употреблению. Такая несовместимость лекарственных средств обстоятельно освещена в монографиях Г. А. Карпенко и Н. М. Туркевича (1958), З. Г. Гурвича (1960), Г. А. Вайсмана и Н. Н. Прокоповича



(1963). Однако неблагоприятная интерференция может проявиться и при раздельном приеме двух фармацевтически несовместимых веществ одновременно. Если терапевт назначает больному раствор йодистого калия, а окулист — смазывание век желтой ртутной мазью, то выделяющиеся со слезной жидкостью йодиды вступают в реакцию с окисью ртути, образуется двуйодистая ртуть, резко раздражающая ткани и вызывающая воспаление (З. Г. Гурвич, 1960; Fabre, 1963).

Фармакологическая несовместимость проявляется неблагоприятной интерференцией фармакодинамических реакций, вызванных различными лекарственными средствами. Нередко такие неблагоприятные эффекты являются неожиданностью для врачей, так как они, зная фармакодинамику отдельных средств и назначая их одновременно, невольно полагают, что их воздействие на организм будет развиваться независимо друг от друга. Это иногда приводит к трагическим последствиям. Так, введение рентгеноконтрастных препаратов внутривенно во время тиопенталового наркоза у 3 детей привело к явлениям децеребрации; впоследствии возможность вредной интерференции этих средств с барбитуратами была подтверждена и экспериментально (Lammers, 1959).

Судить о несовместимости различных средств в фармакологическом отношении гораздо труднее, чем об их фармацевтической несовместимости. Клиническая практика оправдала одновременное применение ряда антагонистических сочетаний — барбамила и кофеина для снятия оцепенения у больных психическими заболеваниями, пилокарпина и эфедрина при лечении глаукомы и т. п. Однако следует учитывать, что современные медикаменты являются не только более эффективными, но и более опасными. В США в 1949 г. от побочного действия лекарственных веществ отмечено 160 случаев смерти, а в 1958 г. — 842 (McDonald, McKay, 1964). Так что, изменяя известную фразу, можно сказать: «Не уверен — не сочетай», особенно когда применяются новые, еще недостаточно изученные средства. Это положение как нельзя лучше иллюстрирует история введения в клиническую практику изониазида (тубазида) в 1952 г., что оказалось поворотным моментом в изучении побочных явлений лекарственных веществ вообще и фармакологической их несовместимости в частности. В дальнейшем аналоги изониазида, в частности изопропиллизид, положили начало новому классу лекарственных средств — антидепрессантам, которые в свою очередь оказались несовместимыми со многими веществами не только лекарственными, но и пищевыми.

Вначале тубазид вызвал большой энтузиазм среди фтизиатров и особенно больных. При лечении этим средством самочувствие больных скоро и резко улучшалось, чего, к со-



жалению, нельзя было сказать о лабораторных, рентгенологических и прочих объективных данных клинического исследования. Кроме того, вскоре стали обнаруживаться полиневриты и прочие осложнения при лечении тубазидом, свидетельствующие о его антиметаболическом действии в отношении пиридоксина (витамин В<sub>6</sub>) и никотиамида (витамин РР). В связи с этим было выяснено, что выведение тубазидов у одних лиц происходит быстро, а у других медленно и что скорость биотрансформации тубазидов обусловлена генетически. Это наблюдение явилось одним из основополагающих фактов новой отрасли фармакологии — фармакогенетики (см. стр. 273). Вместе с тем изониазид и особенно изопропилниазид (ипразид) способен блокировать моноаминоксидазу, разрушающую норадреналин, адреналин, серотонин. Блокада этого фермента приводит к повышению концентрации соответствующих медиаторов в центральной нервной системе, главным образом норадреналина, что и приводит к улучшению самочувствия, т. е. к эйфории. Повышенное накопление адреналина в сердечной мышце приводит к снятию спазмов венечных сосудов, к их расширению, что в ряде случаев существенно облегчает состояние больных стенокардией. Поэтому ипразид стали применять при этом заболевании (Б. П. Кушелевский, А. Н. Кокосов, 1961).

Поскольку больные, обращающиеся за медицинской помощью в США, Англии и других капиталистических странах, часто предъявляют жалобы также и на психическую депрессию, угнетенность, то наряду с различными другими средствами врачи стали все шире назначать новые стимулирующие средства — антидепрессанты. И тут оказалось, что применение этого нового класса медикаментов приводит к серьезным последствиям; его представители в сочетании с другими лекарствами вызывают различные нежелательные, а иногда и смертельные осложнения. Так как они способствуют повышению концентрации эндогенных симпатических медиаторов норадреналина и адреналина, то введение извне этих веществ, так же как и других симпатомиметических средств — мезатона, эфедрина, фенамина, первитина и т. п. — приводит к резкому перевозбуждению центральных и периферических адренергических механизмов. Такое же явление наступает и при одновременном назначении ингибиторов моноаминоксидазы с другими антидепрессантами, например имипрамином, который, подобно кокаину, препятствует возврату норадреналина в пресинаптический резерв (Р. Ю. Ильюченко, 1967). В результате перевозбуждения симпатической нервной системы развивается картина отравления, напоминающая в некоторых чертах отравление атропином (мидриаз, сухость во рту, тахикардия, а также резкая потливость всего тела, покраснение кожных покровов), повышение температуры до



38° и более, мелкокоразмашистый тремор, гипертензия, нередко сильное чувство страха смерти (Т. Я. Зеликман, 1968). В ряде случаев от применения антидепрессантов с симпатикомиметически действующими средствами, так же как и ингибиторов моноаминоксидазы с другими антидепрессантами, наступала кома вследствие истощения центральной нервной системы или развивался инсульт вследствие гипертензии, что приводило к летальному исходу (Mason, 1962; Schiele, 1962; Grosshandler et al., 1968; Perles, 1968). В то же время ингибиторы моноаминоксидазы и прочие антидепрессанты усугубляют или извращают действие морфина и его аналогов, вызывая резкое падение артериального давления, угнетение дыхания, а иногда парадоксальные гипертензические кризы с повышением температуры, тремором и психомоторным возбуждением: описан ряд смертельных исходов от таких осложнений (Taylor, 1962; Labet, 1967; Hanquet, Marechal, 1968). Антидепрессанты уменьшают эффективность общих анестетиков при наркозе и усугубляют их отрицательное действие. Часто отмечают при этом сердечно-сосудистый коллапс и остановка сердца. Они также неблагоприятно взаимодействуют и с другими компонентами, применяемыми в современной анестезиологии — усугубляют апноэ от миорелаксантов (суммирование антихолинергических эффектов), усугубляют или извращают, как указано выше, действие анальгетиков, а также производных фенотиазина; при взаимодействии с последними они также иногда вызывают гипертонические кризы (Hanquet, Marechal, 1968; Grosshandler et al., 1968; Perles, 1968). Подобные явления отмечаются при даче снотворных, транквилизаторов на фоне действия антидепрессантов, а также симпатолитиков (октадин, резерпин, метилдоф) и ганглиоблокаторов (Kessel, Williams, 1967; Tamisto, 1967; Lajeunesse, 1968).

Ингибиторы моноаминоксидазы несовместимы также и с некоторыми пищевыми продуктами, содержащими много тирамина, окситриптамина и т. п., такими, как некоторые виды ферментированных сыров (название тирамина происходит от греческого названия сыра — тирос), а также бананы, грецкие орехи. Обычно такие вещества обезвреживаются моноаминоксидазой, находящейся в изобилии в эпителии кишечника. При действии ингибиторов моноаминоксидазы тирамин и другие пищевые амины беспрепятственно проникают в общий кровоток и вытесняют норадреналин из резервов в синапсах и тканях, что приводит к опасному перевозбуждению адренергических механизмов, клиническая картина которого описана. Поскольку некоторые сорта сыров содержат до 200 мг тирамина на 100 г массы, то опасность отравления вполне реальна. Кстати, тот же механизм вытеснения норадреналина из резервов включается и при даче эфедрина,



а также и метилдофа. Симпатолитик метилдофа приводит к понижению артериального давления вследствие того, что он является антиметаболитом диоксифенилаланина (ДОФА) и извращает синтез адренергического медиатора в синапсах — вместо норадреналина образуется метилнорадреналин, который не способен возбудить соответствующие постсинаптические механизмы, но вытесняет норадреналин из резервов. В норме это приводит к снижению артериального давления, так как моноаминоксидаза быстро разрушает вытесненный норадреналин и резервы иссякают. На фоне действия ингибиторов моноаминоксидазы дача метилдофа неуклонно приводит к гипертоническому кризу. Описаны смертельные исходы от дачи эфедрина и других вытесняющих норадреналин медикаментов на фоне действия ингибиторов моноаминоксидазы.

Нельзя назначать ингибиторы моноаминоксидазы при резерпиновой депрессии, так как она сменяется бурным психомоторным возбуждением, которое вызывает серотонин, вытесняемый из резервов резерпином, но не разрушаемый ингибированной моноаминоксидазой. По этой причине также избегают назначать и октадин на фоне действия ингибиторов моноаминоксидазы (Brücke, 1966).

Кроме того, ингибиторы моноаминоксидазы сами по себе сравнительно токсичны, они противопоказаны при болезнях, поражающих паренхиматозные органы — печень, почки, сердце, а также при маниакально-депрессивном синдроме. Они кумулируют, поэтому за 2 недели до намечаемого хирургического вмешательства или применения других несовместимых с ними медикаментов дачу ингибиторов моноаминоксидазы следует отменить. При явлениях отравления назначают внутривенно раствор аргинина, подщелачивающие организм вливания молярного раствора лактата натрия, соды, аминазин и преднизолон (Bismuth et al., 1968). В последнее время вместо ингибиторов моноаминоксидазы и средств типа имипрамина все чаще применяют так называемые бимодальные антидепрессанты — трансамин, этриптамин и др., которые не только притормаживают активность моноаминоксидазы, но также и затрудняют возврат норадреналина в резерв (Schiele, 1962; Perles, 1968).

Можно сказать, что ингибиторы моноаминоксидазы привлекли внимание мировой медицинской общественности к проблемам побочного действия лекарственных веществ так же, как несколько раньше торотраст к вопросам лекарственного канцерогенеза, а несколько позже талидомид — к тератогенезу. Этому благоприятствовали по крайней мере еще два фактора. Во-первых, после второй мировой войны фармацевтическая промышленность стала выпускать все больше новых высокоэффективных лекарственных веществ, наступила «ме-



дикаментозная эксплозия (Olssner, 1967). Побочные явления, вызываемые антидепрессантами, с большой наглядностью показали, что опасность побочного действия выросла пропорционально обилию и эффективности новых средств. Во-вторых, в то же время чрезвычайными темпами стали развиваться все виды транспорта и стали расти соответственно его побочные действия — катастрофы и увечия. Одной из главных причин оказалась несовместимость вождения транспорта с алкоголем и приемом многих лекарственных средств (drivedrink—drug—incompatibility английских и американских авторов — Soehringer, Schnüppel, 1966). Стали созываться симпозиумы, всемирные конгрессы, посвященные вопросам побочного действия лекарственных веществ и их несовместимости. Всемирная организация здравоохранения ООН учредила специальный комитет. В Советском Союзе и в других странах были созданы национальные комитеты по проблемам побочного действия лекарственных средств. В США и в других странах при отдельных крупных больницах учреждены местные комитеты, которые проводят большую работу по учету побочных действий лекарственных средств. При этом выяснилось, что в некоторых больницах наибольший процент побочных эффектов падает на графу несовместимостей — drug interaction (Borda et al., 1968). Деятельность таких органов считается весьма плодотворной, так как повышает квалификацию персонала и способствует улучшению оказания помощи больным (Friend, 1962; Cluft etc., 1964; Durand, 1966; Ogilvie, 1967; Weston, 1968, и др.).

Кроме того, со всей остротой встал вопрос о клинической фармакологии. Фармацевтические фирмы выпускают на рынок новые средства после более или менее тщательного экспериментального исследования и весьма поверхностного предварительного клинического исследования. Внедрение новых средств нередко ставит ряд проблем, для решения которых на местах требуются высококвалифицированные специалисты. В некоторых крупных клиниках США работают клинические фармакологи, которые консультируют по вопросам рационального лечения, определяют зависимость наблюдаемых при этом побочных явлений от медикаментозной терапии или опровергают таковую. Всемирная организация здравоохранения учредила комитет, который разработал план развития клинической фармакологии как отдельной дисциплины. В некоторых странах учреждаются соответствующие комитеты по проведению в жизнь этой международной программы (Olssner, 1967). На 26-й сессии Академии медицинских наук СССР, проходившей 5—8 февраля 1968 г., было принято развернутое решение о развитии клинической фармакологии в нашей стране. В качестве одной из основных задач клинической фармакологии выдвигалось изучение побочных дей-



ствий лекарственных веществ и их несовместимости в клинических условиях (Б. Е. Вотчал, 1968).

Фармакологическая несовместимость во всех случаях представляет собой неблагоприятную для организма интерференцию двух лекарственных веществ. В физике, как известно, интерференцией называется взаимное усиление или ослабление волн — звуковых, световых, электромагнитных и др. — при их наложении друг на друга. Медикаментозная интерференция типа фармакологической несовместимости тоже может привести к неблагоприятному для организма усилению, например чрезмерное усиление действия снотворных антигистаминными препаратами делает амбулаторно лечебного больного, особенно водителя, на следующий день практически неработоспособным. Назначение больших доз дифенина с целью купировать *status epilepticus* или блокаду сердца на фоне лечения глюкокортикоидными препаратами может привести к резкому повышению уровня сахара в крови (до 1200 мг% и выше), что нередко кончается смертью (Goldberg, Sanber, 1969). Об опасном для жизни усилении симпатикомиметических средств на фоне действия ингибиторов моноаминоксидазы уже говорилось выше. Те же ингибиторы моноаминоксидазы могут привести к ослаблению эффекта снотворных, эфира и других общих анестетиков, что представляет пример ослабляющей, отрицательной интерференции лекарственных веществ.

Однако синергические и антагонистические эффекты взаимодействия лекарственных средств иногда очень сложны и приводят к парадоксальной интерференции. Например, резерпин резко снижает анальгетическое действие морфина, хотя оба эти вещества в отдельности действуют на центральную нервную систему угнетающе. Такое парадоксальное последствие их взаимодействия можно частично объяснить тем, что резерпин опустошает резервы норадреналина и адреналина в центральной нервной системе, а анальгетическое действие морфина тесно связано именно с адренергической медиацией. Разновидностью парадоксальной интерференции можно считать инверсию, например, действия адреналина, когда на фоне действия аминазина или фентоламина вместо подъема артериального давления наступает дальнейшее его снижение. В данном случае инверсия объясняется блокирующим действием аминазина или фентоламина на  $\alpha$ -адренорецепторы, которые возбуждают сокращение кровеносных сосудов. Остаются доступными действию адреналина лишь  $\beta$ -рецепторы, которые возбуждают расслабление кровеносных сосудов.

Кроме такого более или менее специфического действия лекарственных веществ на отдельные звенья обмена веществ, немалое значение имеют их влияние на общие факторы, та-



клини-  
лучаях  
нтер-  
е, как  
е или  
итных  
гозная  
ти ю-  
а уси-  
орных  
чаще-  
пак-  
дифе-  
серд-  
может  
и (до  
dberg,  
атико-  
моно-  
ы мо-  
а спо-  
авля-  
и ле-  
взаи-  
ожны  
р, ре-  
фина,  
раль-  
е по-  
тем,  
нали-  
ейст-  
едиа-  
ожно  
да на  
ьема  
ение-  
ейст-  
и, ко-  
Ос-  
ецеп-  
х со-  
ствия  
еств,  
и, та-

кие, как рН, активность ферментативных процессов в микросомах печени, транспортные белки крови, функция почек и т. п. Такая косвенная интерференция лекарственных веществ в некоторых случаях бывает весьма значительной и заслуживает пристального внимания лечащего врача.

Большинство синтетических лекарственных средств являются слабокислыми соединениями, которые плохо диссоциируют в желудке, хотя и хорошо проходят через мембраны благодаря растворимости в липоидах, например барбитураты и салицилаты. Изменение рН желудка в щелочную сторону ухудшает и ослабляет действие таких соединений. Сдвиг рН мочи в кислую сторону в 50 раз уменьшает противомикробную активность стрептомицина и неомицина (Сауеих, 1966), резко уменьшает растворимость сульфаниламидных препаратов и может привести к образованию конкрементов-кристаллурии.

Микросомы печени образуют мощный барьер на пути водонерастворимых веществ, попадающих в воротную вену, а такими является, как указано выше, большинство лекарственных веществ. У рыб, которые живут в водной среде и пищу которых составляют в подавляющем большинстве случаев водорастворимые вещества, в клетках печени микросомы не обнаружены; по-видимому, этот субклеточный органелл образовался лишь при выходе живых существ на сушу, когда в безводной среде им приходилось все больше потреблять в пищу нерастворимые в воде соединения (Вгюске, 1966). Как изложено на стр. 234, ферментативная активность микросом индуцируется субстратом, при этом неспецифически. Поэтому при одновременном лечении барбитуратами, которые неспецифически повышают активность микросом, требуется назначать более высокие дозы антикоагулянтов, противосудорожных и некоторых других препаратов, а после отмены барбитуратов эти завышенные дозы необходимо соответственно уменьшать. Эту особенность можно направить и в пользу больного. Так, при болезни Иценко — Кушинга, а также при синдроме Штейна — Левенталя, этиопатогенетически обусловленных избытком стероидных гормонов (соответственно глюкокортикоидов и эстрогенов), предлагается давать больным бутадион, дифенин, которые индуцируют активность микросом печени и повышают биотрансформацию эндогенных стероидов (King, Burgard, 1967). Морфин, промедол, левомецитин, ипразид, ПАСК угнетают активность микросом печени и как бы распахивают ворота в общий кровоток для других биотрансформируемых ими лекарственных веществ, активность которых соответственно возрастает и может привести к токсическим эффектам; так же, только намного сильнее, блокирует микросомы печени диэтиламиноэтиловый эфир дифенилпропилуксусной кислоты — SKF 525-A, применяемый



только в эксперименте (Н. В. Лазарев, 1961; Brücke, Uehleke, 1967).

Немалое значение может иметь влияние лекарственных веществ на транспортные белки крови. Так, бутадиион обладает особенно выраженным сродством к этим белкам и вытесняет другие транспортируемые ими лекарственные средства. По этой причине назначение бутадииона лицам, принимающим сульфаниламидные препараты, может привести к усилению не только антиинфекционного, но и токсического их действия. Вытеснение бутадиионом из транспортных белков бутамида может привести к гипогликемической коме, а дикумарина — к серьезным геморрагическим осложнениям (Brücke, 1966; Uehleke, 1968).

Лекарственные средства, активно влияющие на функцию почек, могут существенно модифицировать действие ряда других веществ. Так, бензотиадиазины приводят к повышенному выделению из организма калия, поэтому во внутренней его среде создается перевес ионов кальция, т. е. относительная гиперкальциемия. При даче сердечных глюкозидов в такой ситуации быстро наступают различные явления интоксикации. Ацидоз, в том числе и медикаментозный, уменьшает реактивность организма в отношении адреналина и других симпатомиметиков и усугубляет действие миорелаксантов, значительно удлиняя апноэ (В. А. Михельсон, 1968; Nahas, 1967; Trenkmann, 1969).

Наряду с фармакологической может иметь место и фармакотерапевтическая несовместимость — неблагоприятная для организма больная интерференция лекарственного вещества с нелекарственными факторами — пищевыми веществами, воздействием света и т. п. К фармакотерапевтическим несовместимостям следует отнести осложнения, которые возникают при неблагоприятном развитии фармакодинамической реакции на фоне определенного функционального или патологического состояния или когда фармакотерапевтический эффект неблагоприятно сказывается на способности, например, вождения транспорта. Так, неблагоприятная интерференция лекарственных веществ может проявляться в отношении индивидуальных особенностей (В. Г. Волынский, 1967), что отмечается при массовом применении сульфаниламидных препаратов (Coburn, 1945), противоревматических средств (Harvey, 1954) и ряда других медикаментов. Среди женщин побочные явления от салицилатов встречаются в 2 раза чаще, агранулоцитоз от левомецетина, амидопирина, аминазина — в 3 раза чаще, чем среди мужчин (Venulet, 1964; Meyer, 1970). Вредная положительная интерференция с ферментированными сырами, а также рыбой отмечается не только со стороны ингибиторов моноаминоксидазы, но и тиацетазона (Venulet, 1964). При приеме препа-



ратов миндальной кислоты следует воздержаться от цитрусовых (Falconer, 1966): щелочи несовместимы при определенных обстоятельствах с обильной молочной пищей (см. стр. 252). Неблагоприятная интерференция со светом проявляется различными фотодерматозами: при лечении сульфаниламидами прямое действие солнечных лучей значительно повышает частоту кожных побочных реакций (Falconer, 1966). Нежелательная интерференция может быть и с профессиональными вредностями. Так, у работающих с сероводородом ряд лекарств вызывает часто неблагоприятные реакции (Н. В. Лазарев и соавторы, 1965).

Неблагоприятная для больного интерференция лекарственных веществ нередко бывает обусловлена особенностями самого патологического процесса. Так, при острой лучевой болезни наркотические вещества вызывают лишь слабую стадию возбуждения или последняя совсем не проявляется. Ослабляет действие барбитуратов, а морфина и его аналогов резко усиливается, так что дозу следует уменьшить на 25—50%. Сильнее также действуют центральные аналептики, сердечные гликозиды, антигистаминные и антидиабетические средства. Стрептомицин и тетрациклины, особенно в комбинации с пенициллином, угнетают эритропоэз (П. П. Саксонов, 1963). Сульфат магния противопоказан при язвенных колитах, а также при холециститах с гипертонической дискинезией (В. Гапкин, 1968).

Резко изменяется реактивность организма к лекарствам при диэнцефальной патологии (Г. Т. Сушко, 1966). Сердечно-сосудистая недостаточность является абсолютным противопоказанием к применению индерала и прочих  $\beta$ -адреноблокаторов, а также октадина; очень осторожно в этих случаях следует применять хинидин и новокаиномид (А. Н. Дубовский, 1970; Fitzgerald, 1969). Миастения резко усиливает действие дитилина. Атропин и другие парасимпатолитики нельзя назначать при наличии глаукомы и гипертрофии простаты. Гиалуронидаза противопоказана при активных очагах инфекции и раке (опасность метастазов). Подиды противопоказаны при активной форме туберкулеза, их избегают назначать при наличии различных острых воспалительных процессов. Прозерин и прочие антихолинэстеразные средства могут значительно ухудшить течение бронхиальной астмы ввиду усиления ваготонии (Falconer, 1966). Динакарб, увеличивающий выделение натрия, противопоказан при болезни Аддисона. У детей с синдромом Лайтвуда (идиопатическая гиперкальциемия) терапевтические дозы витамина D могут вызвать отравление (Rumler, 1964). Некоторые лекарственные вещества способны вызвать определенное заболевание или обострить его латентное течение. Так, язву желудка и двенадцатиперстной кишки могут вызвать глюкокортикоиды, сали-



цилаты, бутаднон, а также резерпин. Глюкокортикоиды могут спровоцировать сахарный диабет, так же как и бензодиазины и фуросемид; эти диуретические средства могут спровоцировать и приступ подагры. Изониазид у страдающих сахарным диабетом может вызвать кетонурию без повышения уровня сахара в крови (Onisk, 1968).

Итак, решая вопрос о медикаментозном лечении, врач должен учитывать возможность не только прямой или косвенной интерференции назначаемых лекарственных веществ, но и их интерференцию в отношении пищи, условий труда и быта больного и функционального состояния организма.

Нередко терапевтические больные поступают по разным поводам в хирургическую клинику и тогда медикаментозное лечение, проводимое до этого времени, может в некоторых случаях оказать неблагоприятное влияние. Так, предварительное лечение резерпином, элениумом, аминазином повышает чувствительность организма к тиопенталу, эфиру, фторотану, а диуретики — уменьшают ее (Tamisto, 1967; Hanquet, Margchal, 1968). О неблагоприятном влиянии антидепрессантов уже упоминалось. Действие наркозных и снотворных, а также морфина и его аналогов ослабляется под влиянием атропина и содержащих его препаратов, например бесалола, а также глюкозы, тиамина, никотиновой кислоты (Н. Г. Поляков, 1966). Дача индерала и других  $\beta$ -адреноблокаторов во время эфирного наркоза приводит к очень сильному и длительному бронхоспазму, который не снимается внутривенным введением атропина; эуфиллин действует на него лишь кратковременно, а лучшим средством оказался папаверин (Boissier, 1968).

Прозерин и прочие антихолинэстеразные средства значительно усиливают действие дитилина, блокируя разрушающий его фермент; в таких случаях является нежелательным увеличение продолжительности апноэ, так же как и при парентеральном применении стрептомицина, неомицина и других антибиотиков широкого спектра действия во время операции, так как они действуют в качестве дополнительного холинолитического фактора, а стрептомицин к тому же высвобождает гистамин (В. А. Михельсон, 1967; Л. В. Фунтова, 1968; Grosshandler, 1968).

Чувствительность к миорелаксантам повышают также и ганглиоблокаторы, симпатикopleгики, например резерпин, октадин; симпатикopleгики, как уже упоминалось раньше, повышают чувствительность организма и к катехоламинам (Hanquet, Margchal, 1968). Адреналин в свою очередь усиливает неблагоприятное кардиотропное действие циклопропана, а также наркозных средств, содержащих галогены — хлороформа, фторотана (А. З. Маневич, Р. А. Альтшуллер, 1966; Barth, Meyer, 1968). Вместе с тем ряд средств, в том



числе и транквилизатор гидроксазин, извращает действие адреналина (Falconer, 1966). Хотя адреналин применяется в качестве добавки к растворам новокаина, однако при осложнении действия новокаина коллаптоидным состоянием адреналин назначать не следует, так как в этой ситуации он увеличивает токсичность новокаина (Venulet, 1964).

Особого внимания заслуживает интерференция лекарственных веществ с алкоголем. Такие из них, как бутадиион, карболен, хлорпропамид, метронидазол, не говоря уже о тетураме, угнетают биотрансформацию эталона на стадии ацетальдегида, что приводит к ряду весьма неприятных вегетативных расстройств (см. стр. 274). Другие лекарственные вещества усиливают эффекты алкогольного опьянения. Так, изониазид резко повышает эйфорию (Venulet, 1964). Опьяняющее действие алкоголя усиливает аминазин. Описан случай, когда больной, начавший принимать аминазин, вечером зашел в бар и, выпив рюмку виски, впал в столь сильное возбуждение, что разнес буфет. Причиненный ущерб пришлось возместить... лечащему врачу, так как на суде было доказано, что он не предупредил о возможности столь неблагоприятной интерференции назначенного им лечения с употреблением алкогольных напитков (Kleinsorge, Rösner, 1963). В среде чикагских гангстеров применяются так называемые «Knock out drops» — в стакан грога добавляют 1 г хлоралгидрата и снотворный эффект в буквальном смысле слова наступает через 3—5 минут после приема; объясняется это ускоренной резорбцией хлоралгидрата из желудка и положительной интерференцией с алкоголем (Grabfield, 1936). В последнее время в ФРГ особенно участились случаи внезапной смерти после приема нетоксических доз пексипрона и других снотворных в состоянии алкогольного опьянения. Немецкие судебные медики в этих случаях усматривают тот же механизм — ускорение резорбции снотворного под влиянием алкоголя и взаимное усиление действия, что приводит к смертельному токсическому шоку (tödliche Vergiftungsschock Arnold, 1968).

Описаны случаи коллапса, наступившего при одновременном употреблении салицилатов и хинина (Heintz, 1966).

При назначении антикоагулянтов следует обратить внимание на то, что некоторые средства, как, например, аскорбиновая кислота, преднизолон, повышают свертываемость крови, а такие, как салицилаты, бутадиион, обладают собственным противосвертывающим эффектом. Соответственно следует корректировать и дозировку противосвертывающей терапии, не забывая при случае и о косвенной интерференции с барбитуратами, дифенином и другими средствами, неспецифически индуцирующими ферментную активность микросом печени (Н. В. Лазарев, 1961; Tydelska, 1962).



Также и при лечении мочегонными, особенно производными бензотиазида, применяемыми длительное время, следует учитывать возможность отрицательной интерференции, когда дополнительно назначают средства, обладающие антидиуретическим действием — сальсолин, снотворные, аминазин, промедол, левзею, женьшень (Н. Г. Поляков, 1966).

Антидиабетические сульфаниламидные препараты могут вступить в неблагоприятную для больного интерференцию с другими средствами, вызывающими понижение уровня сахара в крови — салицилатами, ипразидом, алкоголем, бутадиионом, антидепрессантами. Описаны случаи гипогликемической комы, в том числе и смертельные, в результате инсульта головного мозга и других осложнений (Lauvaux, 1968; Росса, 1968). В то же время дозу антидиабетических средств следует повышать, когда одновременно применяются глюкокортикоиды, тиреоидин, АКТГ, питуитрин, адреналин и другие лекарственные вещества, действующие гипергликемически. Глюкокортикоиды, в частности преднизолон, вступают в отрицательную интерференцию с паратиреоидином — снижается концентрация кальция в крови, уменьшается выведение фосфатов с мочой; в эксперименте на собаках доказано, что 20 мг преднизолона нейтрализует, судя по уровню реабсорбции фосфатов в почечных канальцах, влияние 200 ЕД паратиреоидина (Nakamiga, 1968). Анаболические стероиды, в частности метиландростендиол, угнетают биотрансформацию бутадииона и могут усугублять его побочные действия (King, Burgard, 1967). Тонизирующее действие питуитрина и окситоцина на матку уменьшается при одновременном применении препаратов никотиновой кислоты (Н. Г. Поляков, 1966). Одновременное применение препаратов кальция с витамином D может повысить токсичность этого жирорастворимого витамина (Kleindam, 1962; Borzecka, 1963). Антигеморрагические и другие эффекты аскорбиновой кислоты ослабляют препараты витамина А (Г. А. Вайсман, Н. Н. Прокопович, 1963).

Антибиотики также в некоторых случаях вступают в неблагоприятную для больного интерференцию. Не следует, как правило, назначать антибиотики, действующие бактериостатически, с антибиотиками, действующими бактерицидно. Пенициллин действует лишь в фазе роста микробов, и если этот рост угнетается тетрациклином, то пенициллин оказывается излишним. И, наоборот, успех бактерицидного действия пенициллина лишает возможности проявиться бактериостатическому действию тетрациклина, так как не остается микробов, чей рост он угнетает (Brücke, 1966). Полимиксины действуют как бактериостатически, так и бактерицидно, они могут сочетаться с различными антибиотиками. Несовместимым следует считать одновременное применение таких антибиотиков.



которые действуют ототоксически (стрептомицина с неомидином или канамицином). Поскольку канамицин и неомидин накапливаются в перилимфе вестибулярного аппарата и выделяются оттуда очень медленно, в течение нескольких несуммированного ототоксического действия сохраняется еще сравнительно длительное время (Miszke, 1968). Этакриновая кислота значительно усиливает токсичность стрептомицина для органа слуха (Mathog, 1969). Введение тетрациклина во время наркоза метоксифлураном может вызвать поражение почек (Kuzusi, 1970). Не следует одновременно назначать нефротоксически действующие антибиотики — неомидин, канамицин, ванкомицин, амфотеррицин (противогрибковый препарат), так же как и препараты, неблагоприятно действующие на периферическую нервную систему, такие, как полимиксины колистин, флоримидин. Ристомидин усугубляет токсическое действие левомидетина на кроветворение, особенно на образование тромбоцитов (З. В. Ермольева, 1968; Х. Х. Планельес, А. М. Харитонов, 1966). Тетрациклины понижают уровень аскорбиновой кислоты в крови, угнетают всасывание железа из пищеварительного тракта; вместе с тем препараты, содержащие алюминий, инактивируют в кишечнике тетрациклины (Н. Г. Поляков, 1966; Fekety, 1968; Shan, 1968).

Не всегда благоприятно сочетание и синтетических химиотерапевтических средств. При совместном применении тубазида и ПАСК чаще возникают на коже угри, акнеобразные высыпания, что, конечно, не является серьезной помехой к совместному применению этих двух мощных туберкулостатических препаратов. Токсическое действие тубазида усугубляется бутадиином (Heintz, 1966). Все же сочетание тубазида с ПАСК вызывает вдвое меньшее число побочных явлений, чем сочетание тубазида с тиацетазоном (Aquinas, 1968).

Данные о последствиях неблагоприятной интерференции от одновременного применения некоторых широко известных препаратов приведены в табл. 23.

### ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Лекарственные вещества, в первую очередь химиотерапевтические средства и антибиотики, наряду с патогенными микробами поражают и полезную микрофлору. В «микросреде» нашего организма, главным образом в кишечнике, образуется брешь, которую тут же заполняют микроорганизмы, более устойчивые к действию данных антибиотиков или химиотерапевтических средств. Захватив жизненное пространство кишечной палочки и других микроорганизмов, которые поставляют витамины комплекса В и К, отщепляют естествен-



ТАБЛИЦА 23

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ НЕКОТОРЫХ ЧАСТО УПОТРЕБЛЯЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Сочетаемые препараты		Возможные осложнения
Анальгетики Ацетилсалици- ловая кислота	Антикоагулянты	Кровотечение
	ПАСК	Салицилизм
Бутадион	Антикоагулянты	Кровотечение
	Антидиабетические суль- фонуреиды	Гипогликемия
Антибиотики Пенициллин	Тетрациклины Левомецетин	Ослабление антибиоти- ческого действия
Тетрациклины	Двух- и трехвалентные катионы антацидных и других препаратов	
Левомецетин	Барбитураты	Усиление действия бар- битуратов
	Кодеин	Усиление действия ко- деина
Гризеофульвин	Барбитураты	Ослабление действия бар- битуратов
	Антикоагулянты	Ослабление действия ан- тикоагулянтов
Неомицин Канамицин Стрептомицин	Миорелаксанты	Усиление действия мио- релаксантов, апноэ
ПАСК	Барбитураты	Усиление действия бар- битуратов
Сульфаниламид- ные препараты	Антикоагулянты	Усиление действия анти- коагулянтов
	Антидиабетические суль- фонуреиды	Гипогликемия
	Новокаин	Ослабление действия сульфаниламидных препаратов



Продолжение

Сочетаемые препараты	Возможные осложнения
Антидепрессанты Ингибиторы моноаминоксидазы — ипразид, трансамин и др.	Фенамин, кокаин, симпатомиметики α-метилдофа резерпин, фенотиазины Алкоголь
	Гипертензический криз
	Антипаркинсонные Имизил
	Атропинизм
	Инсулин
	Гипогликемия
	Бензотиадиазины
	Гипотензия
	Наркозные средства Снотворные Бензодиазепамы
	Угнетение центральной нервной системы усиливается
Трициклические антидепрессанты: имизин, амитриптилин и др.	Октадин
	Гипертензия
	Бензодиазепамы, ингибиторы моноаминоксидазы
	Атропинизм
Антидиабетические сульфонуреиды Бутамид и др.	Антикоагулянты, бутадион, сульфаниламидные препараты
	Гипогликемия
	Бензотиадиазины
	Уменьшение толерантности к глюкозе
Антикоагулянты Дикумарин и т. п.	Фенобарбитал, ноксирон, хлоралгидрат бензодиазепамы, мепротан, гризеофульвин, бутадион (длительно)
	Уменьшение противосвертывающего действия
	Бутадион (в начале), анаболические стероиды, метилтиоурацил, хинидин, салицилаты, сульфаниламидные препараты
	Увеличение противосвертывающего действия
	Сульфапиридазин
	Усиление антимикробного действия



Сочетаемые препараты		Возможные осложнения
	Бутаамид	Гипогликемия
Антигистаминные Димедрол и т. п.	Снотворные, транквилизаторы Алкоголь	Усиление угнетения центральной нервной системы
	Ингибиторы моноаминоксидазы, парасимпатолитики, фенотиазины, резерпин	Наряду с усилением угнетения центральной нервной системы — явления атропинизма
	Стероиды	Ослабление действия стероидов
Антигипертензивные Резерпин Октадин α-метилдофа	Прямые симпатомиметики, антидепрессанты	Гипертензия
	Непрямые симпатомиметики	Ослабление действия непрямых симпатомиметиков
	Наркозные средства, фенотиазины, бензотиадиазины	Усиление гипотензии
	Кардиотонические глюкозиды	Усиление брадикардии
Бензодиазепамы Элениум Седуксен	Барбитураты, фенотиазины ингибиторы моноаминоксидазы, алкоголь	Усиление угнетения центральной нервной системы
	Имизин	То же и атропинизм
Бензотиадиазины	Кардиотонические глюкозиды	Усиление токсического действия глюкозидов
	Антидиабетические сульфанилуреиды	Уменьшение толеранции к глюкозе
	Апрессин, мекамин, ингибиторы моноаминоксидазы	Гипотензия
Нейролептики Аминазин и т. п.	Барбитураты, опиаты, алкоголь	Усиление угнетения центральной нервной системы



Сочетаемые препараты		Окончание
		Возможные осложнения
Снотворные	Антигипертензивные бензотиадиазины	Усиление гипотензии
	Имизин	Гипотензия, атропинизм, судороги
	Антигистаминные	Угнетение центральной нервной системы, судороги
	Ингибиторы моноамин-оксидазы	Гипертензия, экстрапиримидные нарушения
	Антигистаминные ингибиторы моноамин-оксидазы, бензодиазепамы, фенотиазины, алкоголь	Усиление угнетения центральной нервной системы
Стероиды Гидрокортизон Анаболические стероиды	Антигистаминные антикоагулянты, дифенин, гризеофульвин, бутадион, стероиды	Действие перечисленных медикаментов ослабляется
	Антигистаминные барбитураты, дифенин	Ослабление активности гидрокортизона
	Бутадион	Усиление действия бутадиона
	Антикоагулянты	Кровотечение

ный фактор перистальтики — сероводород, помогают усвоить целлюлозу, новые пришельцы эти и другие полезные функции не выполняют. Наоборот, нередко причиняют нам вред. Поэтому такая неблагоприятная смена микрофлоры называется дисбактериозом. Подобные сдвиги происходят не только в кишечнике, но и на других слизистых поверхностях, а также на коже. Нередко такие пришельцы, устойчивые к действию применяемых противомикробных медикаментов, вызывают новый, дополнительный инфекционный процесс, осложняющий заболевание, т. е. вызывают суперинфекцию, которая может быть как эндогенной, так и экзогенной. Особо тяжелый и упорный вид суперинфекции, приобретаю-



щей нередко квазиэпидемический характер, представляет собой экзогенное заражение устойчивыми ко многим антибиотикам микробами в условиях больницы, так называемая больничная инфекция, инфекционный госпитализм или просто госпитализм.

Все эти три вида инфекционных осложнений может вызвать также ряд средств, не действующих непосредственно на микроорганизмы, но резко снижающих сопротивляемость макроорганизма. Так действуют прежде всего глюкокортикоиды, цитостатики, а также и другие лекарственные вещества, вызывающие угнетение кроветворения, чаще всего аллергического характера, например амидопирин (см. стр. 213), или другими способами подавляющие защитные силы организма.

Иногда вследствие дисбактериоза любого происхождения ведущее значение в микрофлоре приобретают грибки обычно из рода *Candida*, вызывая местный или общий кандидамикоз.

#### ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ИЗМЕНЧИВОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ

Микроорганизмам свойственно интенсивное размножение, которое уравнивается не менее интенсивным противодействием различных факторов внешней среды. Не будь такого противодействия, то от одной кишечной палочки в течение года образовавшееся потомство в несколько раз превысило бы массу Солнца. Кроме различных физических и химических факторов, как естественных, так и искусственно созданных человеком для борьбы с инфекциями, большое значение имеют различные антибиотические факторы, которые в ходе эволюции приспособились вырабатывать различные микроорганизмы, преимущественно грибки. Эти вещества избирательно блокируют определенные жизненно важные звенья обмена веществ традиционных микробов-конкурентов, притормаживают их жизнедеятельность, размножение, а то и убивают их.

Открытие антибиотиков и внедрение их в практику ознаменовали наступление новой эры в медицине. Поскольку биохимия микробной клетки весьма существенно отличается от биохимических процессов, протекающих в клетках животных и человека, токсическое действие пенициллина на микробные клетки в 100 000 раз сильнее, чем на клетки макроорганизма (Spitz, 1965).

Однако слава антибиотиков вскоре стала меркнуть. Пенициллин стал шире применяться главным образом для нужд военно-полевой хирургии в 1942—1943 гг., а уже в 1944—1945 гг. врачи стали все чаще сталкиваться с пенициллино-



устойчивой раневой инфекцией, от которой погибало много раненых. Вначале полагали, что всему виной несоблюдение должного санитарно-гигиенического режима в военно-полевых условиях. Вскоре, однако, выяснилось, что основной причиной этих грозных осложнений была неэффективность самого антибиотика в отношении все возрастающего количества устойчивых к нему штаммов микроорганизмов (Х. Планельес, А. Харитонов, 1965).

Устойчивость к действию антибиотиков и химиотерапевтических средств представляет собой частный случай адаптации микробной клетки. Она может быть первичной, врожденной и вторичной, приобретенной. Вторичная резистентность встречается, естественно, чаще при многолетнем обследовании различных контингентов больных туберкулезом на Украине и в Средней Азии, первичная резистентность к туберкуло-статическим средствам была установлена в 6,6—11,6% случаев, а вторичная — в 70—80% (Е. Л. Мельников, 1967). Как показали исследования последних лет, и первичная, и вторичная резистентность микроорганизмов к лекарственным веществам обусловлены генетическими факторами. Разница лишь в том, что первичная резистентность значительно выше и постояннее, а вторичная, приобретенная, выражена слабее, но имеет тенденцию усиливаться со временем как вследствие направленной селекции — выживаемости наиболее устойчивых штаммов под ударами антибиотикотерапии, так и за счет приобретения новых генетических факторов резистентности (Э. В. Ермольева, 1968). Передача генетических факторов резистентности от устойчивых микроорганизмов к неустойчивым осуществляется путем конъюгации (слияния двух клеток с последующим частичным обменом фондами ДНК и РНК), трансдукции (переноса такого материала фагами) и трансформации (поглощения частичек ДНК, выделяемых устойчивыми клетками активно или остающихся в окружающей среде после их распада).

Особый интерес в последнее время вызывает эпизомная лекарственная устойчивость бактерий. Эпизомы — это генетические элементы, присутствие которых не обязательно для осуществления основных жизненных функций. Несмотря на это, они способны оказывать существенное влияние на жизнедеятельность микроба-носителя как положительное, так и отрицательное. Доказано, что эпизомы являются носителями генетического материала, определяющего фактор плодовитости — F-фактор (Fertility), а также факторы резистентности к лекарственным веществам, R-факторы или RTF (Resistance; Resistance Transfer Factor). Наряду с этим эпизомы могут обладать свойствами умеренных фагов (действующих лизогенно — вызывающих лизис штаммов, которые они инфицируют после выделения из клетки носителя), а также



колицинов и бактериоцинов — веществ, избирательно угнетающих размножение и жизнедеятельность других штаммов и видов микроорганизмов. Эписомы способны к самостоятельной репликации и могут переходить от одной особи к другой посредством специального аппарата: на поверхности микробов-носителей эписом имеются специальные ворсинки — «пили», по которым эписомы, как по каналам, выходят наружу и инфицируют другие микроорганизмы, передавая им свойство повышенной плодовитости, устойчивости ко многим антибиотикам или неся гибель. Полагают, что R-факторы филогенетически произошли от F-факторов. Ген R может переходить из эписом на хромосомы и обратно. Однако между эписомной и хромосомной лекарственной устойчивостью имеется ряд различий. Так, хромосомная устойчивость локализуется на хромосоме единично, отличается высокой выраженностью, а после перехода на другую клетку при конъюгации проявляется медленно, не сразу. Эписомная устойчивость по уровню значительно ниже и локализуется на эписоме множественно, причем по резистентности к стрептомицину, левомицетину, сульфаниламидам, канамицину и неомицину гены сцеплены тесно, а по резистентности к тетрациклинам располагаются отдельно, на значительном расстоянии. После перехода на другую клетку эписомальная лекарственная устойчивость проявляется немедленно. Обработка производными акридина, например акрифлавином, значительно ослабляет R-факторы, что может быть перспективным в борьбе с резистентностью микробов. Чаще всего эписомы находят у различных энтеробактерий, но они могут встречаться и у других микроорганизмов (Д. Г. Кудлай, В. Ф. Чубуков, 1968).

Первичная чувствительность микроорганизмов в отношении антибиотиков и химиотерапевтических средств может смениться не только на устойчивость, но также превратиться в зависимость — микроорганизмы начинают оптимально развиваться и размножаться лишь в присутствии соответствующих противомикробных средств (С. Фробинер, 1965).

Конкретные механизмы осуществления устойчивости еще недостаточно выяснены, однако некоторые из них уже изучены. Так, опытами с меченым пенициллином было доказано, что золотистый стафилококк погибает лишь при связывании в среднем 2500 молекул пенициллина в одной клетке, при связывании 1650 молекул наступает прекращение роста на 90%, а при связывании 1200 молекул пенициллина жизнедеятельность микроба существенно не изменяется. Было также установлено, что устойчивые микроорганизмы связывают значительно меньшее число молекул пенициллина, чем чувствительные. Это позволяет полагать, что в мембранах чувствительных микроорганизмов происходит активный транспорт пенициллина (М. Герольд, 1966; Eagle, 1955). Следовательно, одним



из проявлений лекарственной устойчивости является блокада этого активного транспорта эпизомальными или другими факторами резистентности, а одним из способов ее преодоления — применение пенициллина в мегадозах (4 000 000 ЕД и более на прием), так как создание более высокой концентрации в окружающей среде способствует вторжению антибиотика в микробные клетки. Кстати устойчивость, особенно вторичная, приобретенная, в отношении разных антибиотиков колеблется у отдельных штаммов в довольно широких пределах (см. табл. 24), и подбор эффективной концентрации в ряде случаев может иметь существенное значение.

Устойчивость может обеспечивать и образование микроорганизмами ферментов, разрушающих антибиотики, такие, как пенициллиназа, пенициллинамидаза и т. п. Возможно, что парадоксальное явление зависимости является следствием видоизмененной ферментативной активности — ведь большинство антибиотиков действуют как антиметаболиты и небольшие изменения могут их превратить в пищевые и даже поощряющие рост микроорганизмов вещества.

Противоинфекционные медикаменты могут также индуцировать повышение синтеза и активности таких ферментов, которые позволяют преодолеть лекарственную метаболическую блокаду. Так, например, усиление синтеза парааминобензойной кислоты нейтрализует действие сульфаниламидных препаратов, являющихся антиметаболитами этого витамина (Б. Е. Вотчал, 1965).

При действии различных неблагоприятных факторов, в том числе и лекарственных веществ, изменчивость микробов может не ограничиться сдвигами отдельных биохимических и цитоморфологических свойств и привести к решительной перестройке всего микроорганизма — к образованию фильтрующихся форм, протопластов, Л-форм и т. п. Все это разнообразие — явления одного порядка, защитная реакция, вырабатываемая в процессе эволюции и обеспечивающая высокую устойчивость вида. При резком изменении морфологии значительно изменяется и патогенность — вирулентность, как правило, она уменьшается, но связанная с ней устойчивость повышается, что ведет к латентности инфекции и хронификации патологического процесса; интенсивность алергизации в связи с этим обычно увеличивается. По-видимому, не случайно при ревматоидном артрите и других хронических заболеваниях инфекционно-аллергической природы нередко обнаруживаются микоплазмы (З. В. Ермольева, 1968; В. Д. Тимаков, 1968).

Биохимическая и морфологическая изменчивость микробов представляет собой вынужденные уступки ради самосохранения. Они, конечно, могут закрепиться, что обуславливается генетическими факторами, как хромосомными, так и внехро-



мосомными, например эписомными. Однако после прекращения действия неблагоприятных факторов и даже при некотором их ослаблении обычно происходит реверсия — обратное превращение микроорганизмов в исходные формы, по-видимому, оптимальные для их жизнедеятельности. Реверсия часто означает и восстановление прежнего уровня патогенности, вирулентности, а также и прежней чувствительности к лекарственным веществам. Этим, с одной стороны, объясняется цикличность течения связанных с инфекцией хронических заболеваний — при очередном ослаблении фронта защитных сил организма возбудители реверсируют и наступает вспышка патологического процесса (В. Д. Тимаков, 1968). Вместе с тем это можно использовать в борьбе с устойчивостью микроорганизмов — после отмены антибиотика или другого противoinфекционного средства чувствительность микрофлоры к нему вследствие реверсии постепенно восстанавливается (см. стр. 321).

#### ДИСБАКТЕРИОЗ, СУПЕРИНФЕКЦИЯ, ГОСПИТАЛИЗМ

Нормальная микрофлора человека весьма изменчива и сложна, но в течение эволюции ее состав стабилизировался. Путем естественного отбора в кишечнике и на поверхности других слизистых оболочек, а также на коже закрепились те микроорганизмы, которые, используя для своих нужд «отходы производства» — остатки непереваренной пищи, слущивающиеся клетки, выделения желез и т. п., — не причиняют вреда макроорганизму, а, наоборот, приносят определенную пользу. Так, в кишечнике они сбраживают целлюлозу и повышают тем самым усвояемость пищи, отщепляя от остатков белковых веществ и аминокислот серу и, восстанавливая ее в сероводород, поддерживают тонус кишечника. Кишечные микробы являются заготовителями и поставщиками витамина К и витаминов комплекса В макроорганизму, от их бесперебойной жизнедеятельности в немалой мере зависит как свертываемость крови, так и нормальная функция нервной, мышечной и других систем организма, зависящих от обеспечения этими витаминами. В ходе конкурентной борьбы за питательную среду кишечная флора подавляет и уничтожает многие патогенные микроорганизмы, помогая таким образом защитным силам макроорганизма. Во влагалище эту функцию выполняет палочка Дедерлейна, сбраживающая содержащийся в слущивающихся клетках эпителия гликоген в молочную кислоту; образуемая вследствие этого кислая среда препятствует развитию и дальнейшему проникновению в матку и другие органы малого таза патогенных микробов, способных развиваться лишь в слабощелочной среде. Привычные



микроорганизмы выполняют защитные функции и в других местах нашего тела.

При изменении основных условий существования соответственно изменяется и состав микрофлоры. Иногда эти изменения носят полезный для организма характер. Систематические исследования показали, что при резком снижении кислотности желудочного сока (а его кислотность также является барьером для проникновения патогенных микробов) верхние отделы кишечника — двенадцатиперстную и тощую кишки, заселяла в большом количестве кишечная палочка, причем большинство обследованных лиц никаких жалоб со стороны органов пищеварения не предъявляло. Из этого следует, что заселение верхней части кишечника кишечной палочкой можно расценивать как защитный механизм, препятствующий развитию нежелательных, патогенных микроорганизмов (В. Варро, 1967).

Однако наше сосуществование с кишечной палочкой и другими микробами-комменсалами, т. е. «сотрапезниками» (инепса — по-латыни «трапеза»), отнюдь не является сплошной идиллией. Кишечная палочка — ближайший родственник возбудителей дизентерии, тифа, паратифов А и В — сама является условно патогенным микробом. При благоприятных условиях она нередко вызывает и упорно поддерживает воспалительные процессы в желчевыводящих путях, мочеполовых органах, может вызвать перитонит, отит, менингит, даже сепсис. Таким выпадам кишечной микрофлоры могут благоприятствовать цитостатики, глюкокортикоиды, а также длительный прием амидопирина, бутадiona, салицилатов и других лекарственных веществ, угнетающих иммунологические защитные силы организма, вызывающих изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и даже прободение его стенки.

Казалось бы прав был И. И. Мечников, ставивший нашей кишечной микрофлоре в вину старение и смерть макроорганизма; его немецкие последователи сложили даже весьма впечатляющую пословицу — *Tod sitzt im Darm* (смерть таится в кишечнике). Однако уничтожение этой «смертельной опасности», с которой человек может спокойно прожить десятилетия, связано с реальными опасностями и осложнениями. При развитии псевдомембранозного энтероколита вследствие применения антибиотиков широкого спектра действия гибель больного может наступить через 1—3 суток, а при развитии его гипертоксического варианта — в течение нескольких часов.

Смена состава микрофлоры под влиянием антибиотиков (и синтетических химиотерапевтических средств) проходит не в короткие сроки, а постепенно. Большинство авторов присоединяются к концепции цепного отбора (*selection en chaîne*),



впервые высказанной Brissou (1953). Первым, начальным этапом этого цепного процесса является гибель чувствительных к данному противомикробному средству микроорганизмов, в том числе, как правило, и наиболее ценной для человека микрофлоры, синтезирующей витамины комплекса В. Это влечет за собой уже гибель устойчивых микроорганизмов, но нуждающихся в поставках витаминов комплекса В извне. Затем следует завершающий, третий этап — бесконкурентный рост, «биотическое расторможение» (Х. Х. Планельес, К. А. Ахундова, 1952) наиболее неприхотливых примитивных представителей кишечной микрофлоры, устойчивых к действию большинства противомикробных средств и не нуждающихся в обеспечении витаминами комплекса В — стафилококков, энтерококков, протей, *pseudomonas* и др. Видимо, дачей препаратов витамина В вместе с антибиотиками, особенно широкого спектра действия, можно смягчить развитие дисбактериоза за счет поддержки тех представителей микрофлоры, которые гибнут на втором этапе.

В начале развития дисбактериоза вследствие гибели привычной микрофлоры остаются неиспользованные макроорганизмом пищевые вещества, что создает питательную среду и благоприятные условия для вторжения различных микроорганизмов из смежных участков и даже извне. Таким образом, дисбактериоз prepares благоприятную почву для развития суперинфекции. Это могут быть ближайшие «соседи», заселяющие ротовую полость, носоглотку, гнездящиеся в крупных мацерированных складках кожи, в промежности и т. п. Могут прикочевать микроорганизмы из отдаленно расположенных очагов инфекции, например из легких или придатков, конечно, если они окажутся достаточно устойчивыми в отношении применяемого противомикробного средства. Возможна и экзогенная инфекция устойчивыми микроорганизмами от других людей, от предметов обихода, с вдыхаемым воздухом, пищей и т. п.

Особо опасный вид экзогенной суперинфекции представляет собой госпитализм. Во всякое лечебное учреждение поступают больные, которые приносят с собой всевозможные микроорганизмы, в том числе и резистентные к различным противомикробным медикаментам. В лечебных учреждениях, особенно в больницах, широко применяют антибиотики и другие противомикробные вещества. Сам воздух здесь насыщен ими и представляет микроаэрозоль этих веществ. В таких условиях гибнут все чувствительные микроорганизмы, а устойчивые размножаются и распространяются, неуклонно повышая степень и спектр резистентности. Таким образом, больница становится кузницей и аккумулятором микробов, резистентных ко всяким антибиотикам и другим химиотерапевтическим соединениям.



Госпитализм существовал и в преантibiотическую эпоху. В госпиталях свирепствовали рожистые воспаления, сепсис и другие проявления стрептококковой инфекции, газовая гангрена, от которых погибало много больных, поступавших в госпиталь по поводу различных неинфекционных заболеваний. Введение антисептики, а затем и асептики почти искоренило госпитальные инфекции, которые до того считались роковым, неотъемлемым атрибутом больниц. Успехи были столь велики, что под термином «госпитализм» в первую очередь стали понимать нервно-психический дискомфорт, развивающийся в условиях больницы, особенно в детских отделениях (Р. Лунц, Н. Аскарина, 1958). Однако полностью инфекционный госпитализм не был уничтожен. В тех же детских больницах, а также в акушерско-гинекологических и хирургических отделениях, в которых часто пребывают больные с желудочно-кишечными расстройствами, пневмониями, маститами и другими инфекционными, хотя и мало заразительными заболеваниями, постоянно вспыхивала госпитальная суперинфекция, особенно гнойными стрептококками, начиная от банального нагноения операционной раны и кончая фульминантным сепсисом.

С введением антибиотиков сразу наступили разительные перемены в борьбе с инфекционными заболеваниями. Многие опасные инфекционные заболевания, сопровождающиеся даже высокой смертностью, такие, как туберкулезный менингит, оказались побежденными. Резко снизилась материнская смертность. Тяжело больной лobarной пневмонией после энергичного лечения антибиотиками нередко уже на следующее утро просыпается выздоровевшим. Укрошены дизентерия и прочие кишечные инфекции, а стрептококки, основные виновники инфекционного госпитализма, были практически изгнаны из стационаров.

Однако антибиотикотерапия породила современный госпитализм. Вместо поверженных ветеранов больничной инфекции — стрептококков, появился ряд резистентных микроорганизмов, и первое место среди них завоевали стафилококки, которые в эпоху стрептококковых больничных инфекций считались почти безвредными. Немалое значение имеет ряд грамотрицательных микробов — резистентные штаммы кишечной и синегнойной палочки и др., а также грибки рода *Candida*.

«Успехи» стафилококков объясняются поразительной их приспособляемостью к неблагоприятным для многих микробов условиям, вследствие чего они оказываются более резистентными, чем остальные, не только в отношении антибиотиков, но и в отношении многих антисептических факторов, как химических, так и физических (Х. Планельес, А. Харитонов, 1965; Schneeweiss, 1969).



Итак, мы являемся свидетелями трагического парадокса — в эру блистательных успехов химиотерапии, на фоне успешного развития математической диагностики, пересадки сердца и других жизненно важных органов, постоянного наблюдения за состоянием больных. проблема прежней «золушки» среди патогенных микробов — стафилококка, а также и других резистентных возбудителей современного госпитализма в основном все еще остается не решенной. Более того, во всем мире отмечается увеличение количества резистентных штаммов как стафилококка, так и ряда других микробов, и стоит появиться новому антибиотику, вначале безотказно поражающему те или иные резистентные к другим антибиотикам штаммы, как через весьма непродолжительное время появляются сообщения о резистентных к новому препарату штаммах, и число таких сообщений растет пропорционально интенсивности его лечебного применения. Тот же пенициллин, по данным польских исследователей, поражал стафилококков в 1946 г. в 99% случаев, а в настоящее время — лишь в 16% случаев (Я. Ельяшевич, Я. Хавингер, 1966).

Все авторы также отмечают, что основным источником госпитальной инфекции является состояние носоглотки персонала больниц, так как эта зона организма по своим морфологическим и функциональным свойствам особенно удобна для роста микроорганизмов, а значительные скопления лимфонной ткани в этой области более или менее надежно ограждают носителя от вредного влияния гнездящейся там инфекции. Кроме того, изолировать эту область от окружающей среды (и тем пресечь расселение госпитальной инфекции) практически невозможно, так как она является главным путем, через который проходят воздух и пища, так же как невозможно ее систематическая санитарно-гигиеническая обработка. У нас, в Каунасской республиканской клинической больнице, в 1966 г. проводились систематические обследования 144 сотрудников акушерско-гинекологических отделений на бациллоносительство. Было установлено, что 65,7% из них являются носителями патогенных стафилококков, из которых резистентными к пенициллину было 92,6% штаммов, к стрептомицину — 51% и к хлортетрациклину — 46,6%. Следует отметить, что при аналогичном обследовании 160 сотрудников в 1957 г. резистентных к пенициллину штаммов было 60,8%, к стрептомицину — 37%, а к хлортетрациклину — 15,2%, т. е. значительно меньше (А. Милашене, 1961; Н. Леонене, 1967). К сожалению, в этом отношении мы находимся на уровне мировых стандартов — по данным как отечественных, так и зарубежных исследователей носительство резистентных патогенных стафилококков в носоглотке среди персонала лечебных учреждений колеблется от 70 до 100% (Х. Планельес, А. Харитонова, 1965; А. Л. Либов, 1966; З. В. Ермольева,

1968  
они  
одно  
В  
супер  
в де  
боль  
кокко  
ных  
практи  
в ма  
После  
обычн  
1968)  
у 21,7  
стафи  
а в ед  
больн  
8 лет  
Раз  
но, и  
мами  
ведени  
(З. В.  
персона  
стентно  
и мень  
в то вр  
фабрик  
стью ко  
След  
мере он  
с анти  
к анти  
популяр  
Львове  
тальской  
резистен  
циклину  
штаммов  
к хлорте  
снижение  
увлечени  
клином.  
Кроме  
гов рези  
возбудите  
тернатах,  
21 Побочное



1968; Heintz, 1966; Schneeweiss, 1969). При этом, как правило, они также резистентны в отношении многих антибиотиков одновременно, как это явствует и из наших данных.

Весьма знаменательна динамика перехода госпитальной суперинфекции на поступающих в стационар больных. Если в день поступления из носоглотки больных высеивается не больше 20—30% штаммов резистентных патогенных стафилококков, то в среднем уже на 5-й день высеиваемость резистентных штаммов доходит до 70—80% и больше, т. е. становится практически равной данным высева этих микроорганизмов в мазках из носоглотки персонала (З. В. Ермольева, 1968). После выхода из стационара стафилококковая суперинфекция обычно исчезает в течение нескольких недель (О. Идсе, 1968). Однако систематические исследования показали, что у 21,7% больных, выписавшихся из стационара, высеивание стафилококков сохраняется и по прошествии 4 месяцев, а в единичных случаях они вызывают микроэпидемии в семье больного, среди его соседей и способны циркулировать от 2 до 8 лет (Kikuth, 1960).

Разница в резистентности к антибиотикам (а следовательно, и опасности) между клиническими и «бытовыми» штаммами особенно наглядно видна из данных исследований, проведенных параллельно в клинике и на кондитерской фабрике (З. В. Ермольева, 1968). Штаммы, высеянные из носоглотки персонала клиники, обладали весьма высокой степенью резистентности к наиболее часто применяемым антибиотикам и меньшей резистентностью к реже употребляемым средствам, в то время как штаммы, высеянные из носоглотки рабочих фабрики, отличались значительно более низкой резистентностью ко всем антибиотикам (табл. 24).

Следовательно, интенсивность резистентности в большей мере определяется интенсивностью контактов возбудителей с антибиотиками. Это подтверждается и спадом резистентности к антибиотикам, которые по каким-либо причинам теряют популярность и начинают реже применяться. Например, во Львове и Львовской области из всех высеянных Л. Ф. Криштальской и П. Ф. Мигалиной в 1958 г. штаммов стафилококков резистентными к пенициллину оказались 76,8%, к хлортетрациклину — 10,4%, а в 1960 г. число устойчивых к пенициллину штаммов снизилось до 44,4%, количество же устойчивых к хлортетрациклину повысилось до 45,4%, что объясняется снижением употребления пенициллина за счет всеобщего увлечения новым в то время антибиотиком — хлортетрациклином.

Кроме больниц, благоприятные условия образования очагов резистентных стафилококков и других потенциальных возбудителей суперинфекции могут возникать в школах, интернатах, общежитиях и других местах скопления тесно об-



ТАБЛИЦА 24

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ СТАФИЛОКОККОВ К АНТИБИОТИКАМ  
(ПО З. В. ЕРМОЛЬЕВОЙ, 1968)

Антибиотик	Минимальная бактериостатическая концентрация, ЕД/мл	
	штаммы, высеянные	
	в клинике	на фабрике
Калиевая соль пенициллина	0,03—100	0,03—0,12
Новокаин-пенициллин	0,03—100	0,015—0,06
Феноксиметилпенициллин	0,03—50	0,015—0,06
Экмоновоциллин	0,03—10	0,015—0,06
Хлортетрациклин	0,02—50	0,06—0,5
Окситетрациклин	0,04—100	0,012—1,0
Тетрациклин	0,02—100	0,05—0,5
Эритромицин	0,01—0,7	0,05—0,5

щающихся контингентов (А. Милашене, 1965). Значительно большее значение имеет непосредственный профессиональный контакт с антибиотиками в производственных условиях — при систематическом исследовании кишечной микрофлоры у рабочих, занятых на производстве антибиотиков, нормальный ее состав был обнаружен лишь в 19% случаев, а в остальных он свидетельствовал о развитии более или менее выраженного дисбактериоза (Ф. Л. Вильшанская, Г. В. Штейнберг, 1965).

Эффективность антибиотикотерапии уменьшается еще и с развитием перекрестной резистентности у микробов к родственным в химическом отношении антибиотикам. Эти дополнительные осложнения и трудности являются как бы минус-вариантом процесса перекрестной сенсibilизации, основой которому служит химическое сродство гаптенa (см. стр. 24). Так, резистентность, приобретенная стафилококками к бензилпенициллину, распространяется на его полусинтетические аналоги, а также на цефалоспорины (З. В. Ермольева, 1968; Hirsch, 1965). Но перекрестная резистентность развивается отнюдь не во всех случаях, нередко отмечается диссоциация — развивается устойчивость к эритромицину и сохраняется высокая чувствительность к другим макролидным антибиотикам, например к олеандомицину (Г. М. Басс, 1965). К некоторым антибиотикам, в частности к полусинтетическим аналогам пенициллина, резистентность развивается вообще крайне медленно (Csefalàvay, 1965), а бледная трепонема, большинство штаммов гемолитических стрептококков, пневмококков, менингококков и многие другие по настоящее время не обрели устойчивости в отношении первого антибиотика — бензилпенициллина, поэтому он все еще остается наиболее



широко применяемым средством этого класса лекарственных веществ (З. В. Ермольева, 1968; О. Идсе, 1968).

Дисбактериоз, как и всякий инфекционный процесс, является следствием взаимодействия микроорганизма-возбудителя и макроорганизма, но, кроме того, еще и третьего фактора — химиотерапевтического вещества, антибиотика или синтетического средства, оказывающего свое действие как на микро-, так и на макроорганизм. Поскольку в развитии дисбактериоза участвуют сравнительно слабо вирулентные микроорганизмы (иначе они бы вызвали особую инфекционную болезнь), то ведущим звеном этого тройственного поединка (микроорганизм—макроорганизм—антибиотик) обычно становится макроорганизм, его иммунобиологические и прочие защитные барьеры и мощности, благодаря чему в обычных терапевтических дозах большинство антибиотиков и синтетических химиотерапевтических средств, как правило, достигают в организме лишь бактериостатических концентраций. Следовательно, в большинстве случаев они не сами уничтожают микроорганизмы, а лишь помогают защитным механизмам больного справиться с ними.

Антибиотики и синтетические химиотерапевтические средства действуют неблагоприятно не только на микроорганизм; в большей или меньшей степени они повреждают также ткани и органы больного. Пенициллин малотоксичен, но его аллергизирующее влияние весьма опасно; в последние годы учащаются сообщения о побочных явлениях и неаллергического характера (см. стр. 259). Многие другие антибиотики и химиотерапевтические средства действуют раздражающе, вызывают, особенно при длительном лечении, токсикодистрофические поражения, как местно, так и в паренхиматозных органах, где происходит их биотрансформация и выделение.

Внутри больным чаще других антибиотиков назначают препараты тетрациклинового ряда. А. М. Харитонов (1957, 1958) в эксперименте показала, что независимо от пути введения тетрациклин и его аналоги вызывают набухание эпителия кишечника, его частичное или тотальное сращивание, некроз слизистой оболочки, отек мышечного слоя. Подобные явления обнаруживаются на вскрытии у больных, лечившихся тетрациклином и его аналогами, неомицином, эритромицином; хлортетрациклин; кроме того, могут развиваться дистрофические изменения в печени, сначала обратимые (Х. Планельес, А. Харитонов, 1965; Б. Е. Вотчал, 1965; В. Варро, 1967; Fekety, 1967). Общеизвестные покраснение и поражение слизистой оболочки полости рта, зева, языка, так же как и тошнота, рвота, понос — все эти явления обусловлены в большей мере местным раздражающим действием тетрациклинов, в том числе и за счет выделения их с секретом желез (А. И. Брауде, 1966; 1967).



После повреждения эпителия тетрациклинами или другими противомикробными препаратами продукты распада тканей, микробов, их токсины (как погибших, так и размножающихся в условиях дисбактериоза) с током лимфы и крови уносятся дальше и приходят в соприкосновение с дальнейшими защитными барьерами макроорганизма в лимфоидной ткани, в регионарных лимфатических узлах и всей ретикулоэндотелиальной системе. Если организм значительно ослаблен, а повреждающие агенты достаточно сильны, то развивается угнетение этих защитных механизмов. Все эти катаклизмы, совершающиеся на клеточном уровне, неизбежно приводят к стимуляции гипофизонадпочечниковой системы, в результате чего повышается концентрация глюкокортикоидов в крови, и еще больше угнетаются иммунологические и воспалительные защитные реакции, а также восстановительно-пролиферационные процессы в тканях. Такая триада вспомогательных обстоятельств со стороны макроорганизма — нарушение барьерных функций эпителиальных покровов, подавление лимфоидной ткани и ретикулоэндотелиальной системы, активация коры надпочечников, — при неблагоприятной их констелляции может превратить даже безобидных сапрофитов в грозные патогены (Х. Планельес, А. Харитонов, 1965).

По-видимому, немалое значение имеют и нейродистрофические факторы, роль которых в патогенезе многих заболеваний внутренних органов доказана работами А. Д. Сперанского, К. М. Быкова и многих других отечественных ученых. Это подтверждается и исследованиями французских авторов (П. Лериш, 1961). В частности, Reilly (1936), раздражая чревные нервы морских свинок как физическими, так и химическими агентами, применяя экстракт тифозных бацилл, 30% раствор спирта и т. п., во всех случаях наблюдал стереотипное развитие той же картины поражения — через 24—36 часов в кишечнике подопытных животных развивались изменения, весьма напоминающие патологоанатомическую картину брюшного тифа.

Дисбактериоз может развиваться не только как следствие уничтожения части привычной для организма микрофлоры в ходе химио- или антибиотикотерапии. Все лекарственные вещества, ослабляющие защитные барьеры макроорганизма, могут оказать существенное поощряющее влияние на распространение патогенных и условно патогенных организмов и тем самым способствовать развитию дисбактериоза, суперинфекции и даже кандидамикоза. К таким средствам следует отнести цитостатики и иммунодепрессанты; подавление кроветворения, иммунобиологических барьеров и нарушение целостности эпителиальных покровов вызывают вследствие сенсibilизации также различные лекарственные средства (см.



стр. 213), из которых амидопирин, бутадион, ацетилсалициловая кислота при длительном применении даже и без аллергизации приводят к изъязвлениям желудочно-кишечного тракта (В. Х. Василенко, 1970). Различные авитаминозы, в частности синдром спру, в конечном итоге также могут привести к дисбактериозу и суперинфекции.

Особенно следует обращать внимание на возможность возникновения инфекционных осложнений при проведении длительной кортикостероидной терапии. Глюкокортикоиды и их синтетические аналоги угнетают воспалительный потенциал тканей, подавляют лимфоидную ткань и другие звенья иммунобиологических защитных барьеров, а также процессы регенерации и способствуют нарушению эпителиальных покровов, что нередко приводит к изъязвлениям желудочно-кишечного тракта. Поэтому инфекционные осложнения отличаются большим полиморфизмом — в том числе и обострение очагов туберкулеза легких или латентной инфекции другой локализации, с последующей генерализацией, например, из вяло протекающей гнойной раны на коже, из хронического гнойно-воспалительного очага в желчном пузыре или дивертикуле Меккеля и т. п. Ослабление иммунобиологической защиты и особенно нарушение целостности эпителиальных покровов создают особо благоприятные условия для возникновения и генерализации суперинфекции, даже кандидамикоза. Поэтому при длительном и интенсивном лечении этими препаратами следует соблюдать особую осторожность и проводить ее под надежным прикрытием эффективных антибиотиков или химиотерапевтических средств (И. А. Кассирский, Ю. Л. Милевская, 1966; Rubens-Duval, 1968).

Поощряющими развитие дисбактериоза факторами могут быть также болезни обмена, в первую очередь сахарный диабет, и всякие тяжелые, изнуряющие заболевания — терминальные стадии сердечно-сосудистой недостаточности, раковых заболеваний и т. п.

Нарушают целостность эпителиальных покровов и приводят к подавлению иммунобиологических механизмов также тяжелые травмы, хирургические операции, особенно на желудочно-кишечном тракте. Назначение антибиотиков упомянутым категориям больных чаще, чем у остальных больных, вызывает различные, нередко опасные осложнения на почве дисбактериоза и суперинфекции.

Дисбактериоз и суперинфекция в большей степени угрожают также и новорожденным, особенно недоношенным, и детям раннего возраста, в первые 2—3 месяца — в период функциональной незрелости печени и почек. В этот период слизистые покровы особо нежны и ранимы. У пациентов этого возраста левомецетин и антибиотики тетрациклинового ряда скорее вызывают нарушение целостности эпителиального покрова,



они также и выделяются медленнее, что усугубляет все патогенетические звенья развития дисбактериоза.

Успешный противомикробный эффект антибиотиков и химиотерапевтических средств также может вызвать неблагоприятные последствия. В результате массовой гибели микроорганизмов их токсины и продукты распада наводняют организм и могут вызвать лихорадку и другие симптомы основного заболевания — обострение патологического процесса типа герксгеймеровой реакции. Вместе с тем раннее и успешное применение противoinфекционных средств лишает организм адекватного иммуногенного раздражителя и тормозит развитие естественно приобретаемого иммунитета (Ю. Е. Конев, 1959; Г. Н. Грекова, 1962; О. А. Васильева, 1964; Б. Е. Вотчал, 1965; З. В. Ермольева, 1968, и др.). Чем раньше от начала заболевания назначают пенициллин, сульфаниламидные препараты или другие противoinфекционные средства, тем раньше и чаще случаются рецидивы скарлатины, брюшного тифа и других инфекционных заболеваний, а больные и выздоровевшие долго остаются источниками инфекции и чаще становятся постоянными ее носителями (Т. М. Кокушкина, 1963; П. И. Шамарин, 1966; В. Дубовский, 1969). Однако сообщаются данные и о повышении показателей иммунологической реактивности организма после дачи антибиотиков и химиотерапевтических средств, что объясняется стимулированием гипофиз-надпочечниковой системы, снятием токсического синдрома, угнетающего иммуногенез (А. И. Брауде, А. В. Логинов, 1966), превращением угнетенных химиотерапией возбудителей в «живую вакцину» (Г. Е. Батрак, И. П. Тихий, 1968).

Вероятно, противоречие приведенных данных можно объяснить разницей конкретной клинической и иммунобиологической ситуации.

Клиника фармакогенного дисбактериоза и суперинфекции весьма разнообразна. Наиболее часто наблюдаются нарушения со стороны пищеварительного тракта и органов дыхания, реже — других систем. Поскольку развитие данных осложнений в большой мере зависит от реактивности организма, то они с наибольшей силой проявляются, когда эта реактивность еще не развита — у новорожденных и детей раннего возраста, или резко ослаблена — у пожилых и истощенных больных. Но случаются и трагические парадоксы — гибель, казалось бы, практически здоровых людей. Так, Ноорег (1955) описал случай гибели здоровой, в полном расцвете сил 44-летней женщины в течение 6 дней от холероподобной диареи, возникшей на 2-й день лечения хлортетрациклином (которого она успела принять 4,75 г) по поводу воспаления сухожилия большого пальца руки. Шестилетняя девочка, которой были назначены таблетки тетрациклина, погибла от псевдомембра-



нозного энтероколита в течение 3 дней (Chrościelewski, Marcinkowski, 1964).

Однако такие тяжкие происшествия случаются весьма редко. В большинстве случаев явления дисбактериоза бывают столь незначительными, что на них часто не обращают внимания. Специальное обследование 670 больных, лечившихся антибиотиками, показало, что явления дисбактериоза в полости рта развились в 87 (13%) случаях: в 57 (8,4%) — глоссит, в 23 (3,4%) — меланоглоссит и в 7 (1,2%) — хейлоз; сами больные заметили соответствующие изменения и предъявили на них жалобы лишь в 32 (4,8%) случаях (Denning, Kettel, 1967).

Из других малоприметных микросимптомов дисбактериоза можно упомянуть неприятный вкус во рту, легкие диспептические явления — потеря аппетита, давление под ложечкой, небольшое вздутие живота, дезодорированный и несколько нерегулярный стул. Они обычно не слишком беспокоят больных и после прекращения лечения проходят бесследно. Сравнительно редко наступает сильное вздутие живота и резчайшие кишечные колики. Особо неприятен так называемый генито-аноректальный синдром, когда вследствие сдвигов в составе микрофлоры кожи и слизистых этой области формируется патогенный симбиоз бактерий и грибов, который вызывает покраснение, зуд, повышенную секрецию и трещины слизистых оболочек, а также опрелости кожи. Эти неприятные явления обычно сопровождаются кровотечениями, задержкой стула и т. д. Генито-аноректальный синдром возникает чаще всего при лечении антибиотиками тетрациклинового ряда и левомецетином и может упорно рецидивировать долгое время после отмены этих лекарств. Так, прием таблеток хлортетрациклина по поводу ангины в течение одного дня вызвал у одной больной развитие генито-аноректального синдрома, который многократно возобновлялся в течение 42 месяцев (Х. Планельес, А. Харитонова, 1965; В. Варро, 1967; Fekety, 1967).

Наиболее тяжкими проявлениями дисбактериоза являются пневмонии, псевдомембранозный энтероколит и сепсис. В 80% случаев возбудителем псевдомембранозного энтероколита являются резистентные ко многим антибиотикам стафилококки, они также в большинстве случаев вызывают пневмонии и сепсис (Х. Планельес, А. Харитонова, 1965; П. И. Шамарин, 1966).

Стафилококковые и другие пневмонии при дисбактериозе развиваются или вследствие распространения суперинфекции из полости рта и носоглотки вниз по бронхиальному дереву, или вследствие развития дисбактериоза непосредственно в бронхоэктатических и других очагах, находящихся непосредственно в легких. Стафилококковые пневмонии чаще все-



го поражают детей раннего возраста, они склонны к абсцедированию, к осложнению гнойным плевритом, эмпиемой. Абсцедирование может привести к образованию патогномичных для этого заболевания воздушных полостей, которые при рентгенологическом исследовании представляют образ «буллезной эмфиземы», «псевдокавернозной пневмопатии» и т. п. (А. Л. Либов, 1966; З. В. Ермольева, 1968).

Патогенез псевдомембранозного энтероколита был уже кратко изложен выше. Псевдомембраны образует отторженный некротизированный эпителий кишечника. Это заболевание было известно задолго до эры антибиотикотерапии, что еще раз свидетельствует о сложном его патогенезе и значимости реактивного состояния больного. Антибиотики выполняют роль одного из возможных пусковых механизмов так же, как и стафилококки, которые кстати бактериологически определяются всего в 10—20% случаев (Х. Планельес, А. Харитонов, 1965). Возбудителями псевдомембранозного энтероколита, как известно, бывают также различные грамотрицательные энтеробактерии, энтерококки, дрожжеподобные грибки. Поскольку большое значение имеет механическое нарушение целостности стенки кишечника, то не случайно псевдомембранозным энтероколитом заболевают обычно хирургические больные, преимущественно в послеоперационном периоде, а терапевтические больные — весьма редко (Gsell, 1965; Denning, Kettel, 1967). Примерно у  $\frac{2}{3}$  из них во время операции или в послеоперационном периоде отмечаются падение артериального давления, состояние шока, коллапса и стойкая гипотония, что благоприятствует расстройству местного кровообращения в кишечнике, развитию тромбозов в его сосудах и другим поражениям, характерным для данного заболевания (В. Варро, 1967).

Псевдомембранозный энтероколит нередко называют холероподобным синдромом вследствие клинического сходства с этой грозной инфекцией. Начавшийся понос скоро становится профузным (до 20 раз в день), испражнения без запаха, по цвету и консистенции напоминают рисовый отвар. Общее состояние быстро ухудшается, температура тела поднимается до  $39^{\circ}$  и выше, соответственно учащается пульс (120—160 ударов в минуту). Развивается резкая дегидратация и глубокое расстройство баланса электролитов, от чего в основном больные и гибнут. Кроме холероподобного синдрома, бывает молниеносная гипертоксическая форма, когда у больных внезапно развивается шок, без рвоты или поноса, и в течение нескольких часов наступает смерть. Гипертоксическая форма является следствием быстрого размножения стафилококков на обширных поверхностях, способных быстро резорбировать образуемые там токсины, поэтому она встречается как вариант не только псевдомембранозного энтероколита,



но и поражения легких (Х. Планельес, А. Харитонова, 1965).

Основная задача при лечении псевдомембранозного колита заключается в возмещении потери жидкостей и электролитов, восстановлении их баланса, с одновременной отменой неэффективного антибиотика и назначением эффективно поражающего стафилококки антибиотика из препаратов резерва. Также проводится энергичная патогенетическая терапия глюкокортикоидами, витаминами и прочими средствами в зависимости от клинической картины и потребностей в них (Б. Е. Вотчал, 1965).

Прорыв стафилококков в кровь и развитие сепсиса наблюдаются весьма редко (В. Н. Красноголовец, 1965).

Псевдомембранозный энтероколит чаще всего вызывают антибиотики тетрациклинового ряда при даче их внутрь, но он возникает значительно реже также и при парентеральном введении. Введенные парентерально тетрациклины, так же как и макролиды — препараты эритромицина, олеандомицина, могут вызвать поражение печени, а иногда и поджелудочной железы, что может привести к смерти. Такое тяжелое осложнение развивается обычно при почечной недостаточности, а также при лечении беременных, которым не рекомендуется вводить внутривенно больше 1 г препаратов тетрациклинового ряда в сутки (Fekety, 1967; Denning, Kettel, 1967).

Нередко врачи не распознают клинику дисбактериоза и вызванной им суперинфекции (микробной или грибковой), ошибочно рассматривая это как рецидив основного заболевания или вторичный токсикоз (А. Черномордик, 1966). В тех случаях, когда возбудитель «приучен» к противомикробному средству и испытывает лекарственную зависимость, дача этого средства действует на него положительно и течение болезни ухудшается (А. Л. Либов, 1966; З. В. Ермольева, 1968). Такое обострение, например, туберкулезного процесса расценивается не как рецидив, а как «синдром зависимости» и требует отмены препарата (Е. Л. Мельников, 1967).

Химиотерапия существенно изменяет клиническую картину не только классических инфекционных болезней, что общеизвестно, но и ряда хирургических заболеваний, связанных с банальной инфекцией, значительно смягчая их течение. Если при этом возбудители устоят, то могут развиваться различные гнойные осложнения, иногда весьма опасные. Антибиотикотерапия может смягчить клиническую картину острого живота, но иногда не может предотвратить образования поддиафрагмального абсцесса; известны смертельные исходы такого осложнения. Могут также образоваться «немые» абсцессы как следствие прободного аппендицита или бессимптомная перфорация желчного пузыря при его эмпиеме (А. Л. Либов, 1966).



## КАНДИДАМИКОЗ

Поверхность кожи и слизистых оболочек наряду с другими микроорганизмами весьма часто заселяют различные дрожжеподобные грибы рода *Candida*, а также *Aspergillus*, *Torula*, *Geotriche* и др. Их количество естественно возрастает в летне-осенний сезон, когда в пищу употребляется много овощей и фруктов. В Средней Азии, где этими продуктами в больших количествах питаются почти круглый год, грибы составляют почти постоянный компонент сапрофитной микрофлоры населения. Чаше других видов встречаются грибы рода *Candida* (иногда называемые по-старому *Oidium lactis*, *Monilia candida*, *M. albicans*), в отличие от истинных дрожжей, не образующих асков. Они могут образовывать за счет удлинения отдельных клеток псевдомицелий, вертициллы или мутовки, клубочки или скопления дрожжеподобных клеток по ходу псевдомицелия, которые развиваются вместе с ним при особо благоприятных условиях, например в очаге молочницы, и являются патогномоничными признаками развития кандидамикоза, особенно если при повторных исследованиях количество этих элементов в кале, мокроте или другом материале неуклонно возрастает (П. Кашкин, 1958; Б. Е. Вотчал, 1965).

Собственная вирулентность дрожжеподобных грибов невелика, они обычно не находятся в авангарде развивающегося дисбактериоза наподобие резистентным стафилококкам и другим микроорганизмам, а лишь сопутствуют им при развитии хейлоза, меланоглоссита, генито-аноректального синдрома, а также при развитии более серьезных осложнений, в том числе и пневмонии, а также псевдомембранозного энтероколита. Но грибы обладают одним существенным преимуществом — противомикробные антибиотики не подавляют их жизнедеятельности, а может быть, даже и стимулируют ее.

При затяжном течении дисбактериоза и суперинфекции на фоне продолжающейся антибиотикотерапии и все более ослабевающей реактивности организма больного дрожжеподобные грибы (в первую очередь рода *Candida*) могут постепенно занять первое место в патологическом процессе. Дисбактериоз преобразуется в кандидамикоз. При слабости защитных механизмов, свойственной новорожденным, преимущественно недоношенным, детям раннего возраста, а также людям пожилого возраста и истощенным больным (особенно при назначении антибиотиков в случаях рака легких), грибковая инфекция может генерализоваться. Из ротовой полости и носоглотки она может распространяться вниз по бронхиальному дереву и вызвать бронхопневмонию или спуститься в пищевод и дальнейшие отделы пищеваритель-



ного тракта, вызывая грибковый эзофагит, холероподобный синдром. Через изъязвленные места слизистых оболочек полости рта и других областей у очень ослабленных больных они прорываются в кровь и вызывают кандидасепсис, что, однако, случается весьма редко (П. Н. Кашкин, 1958; П. Н. Кашкин, В. Я. Некачалов, 1966).

Косвенная «вина» антибиотиков заключается еще и в том, что они, продлевая жизнь тяжелых, резко ослабленных больных, повышают вероятность распространения кандидамикозов (Kligman, 1953) так же, как и глюкокортикоиды, и весь комплекс высокоэффективных средств современной терапии. Развитию как местных, так и общих кандидамикозов способствуют расстройства обмена, особенно углеводного, вследствие гиповитаминоза, сахарного диабета и др. (Ф. Л. Лейтес, 1960). Описаны два случая грибкового энтероколита, который развился у 23-летнего мужчины и 22-летней женщины, принимавших в течение 60—70 дней глютаминовую кислоту по 8 г в день по поводу астении (G. Neagoe, M. Neagoe, 1967).

Грибковые поражения были хорошо известны и в доантибиотическую эру, особенно в виде молочницы у детей раннего возраста. Появление молочницы у лиц взрослых и пожилых наблюдалось весьма редко и с полным основанием считалось плохим прогностическим признаком. С введением антибиотиков кандидамикозы значительно участились. В США смертность от генерализованных форм кандидамикоза в 1955 г. была в 10 раз больше, чем в 1935 г., причем в большинстве случаев грибковая природа этих смертельных осложнений распознавалась лишь на вскрытии (Х. Планельес, А. Харитонова, 1965). Сравнительно недавно в Японии проведенный статистический анализ годовых отчетов 45 крупных больниц показал, что из нескольких тысяч больных, лечившихся глюкокортикоидными препаратами по поводу болезней печени, органов дыхания, кроветворения, злокачественных новообразований, у 32 развился аспергиллез, который в 29 (81,2%) случаях был распознан лишь при аутопсии (Katsu, 1967). Однако в настоящее время кандидамикозы распознаются раньше и тяжелых осложнений стало меньше. Все же врачи еще недостаточно осведомлены в этом отношении. Нередко, особенно в детской клинике, при исследовании кала с удовлетворением отмечают отсутствие роста возбудителей дизентерии и не обращают внимания на рост грибковых колоний. И только клинические явления, развивающиеся позже — высыпания на коже и слизистых оболочках, находка дрожжеподобных грибов в мокроте и моче, напоминают, как отмечают П. Н. Кашкин и В. Я. Некачалов (1966), о кандидамикозном осложнении как о следствии продолжительной антибиотикотерапии.



Те же авторы приводят данные о частоте различных форм кандидамикоза у леченных ими 308 больных: у 130 были поражены слизистые оболочки полости рта или влагалища, у 64 — большие складки кожи, у 58 отмечалась грибковая бронхопневмония, у 25 — энтероколит, у 22 — холецистит, у 5 — пиелостит и у 4 — септикопиемия. Кандидамикозы местного значения встречались наиболее часто. Нередко они весьма неприятны, особенно зудящие, и хотя сами по себе неопасны, но являются потенциальным очагом генерализации в условиях ослабления реактивности организма. Поэтому следует систематически следить за их появлением и назначать соответствующее лечение — нистатиновую мазь, смазывание 2% раствором метилвиолета, генцианвиолета, растворами бриллиантовой зелени, метиленового синего, нитрата серебра, медного купороса, Люголя, буры в глицерине и т. п.

Большого внимания заслуживают системные поражения, особенно пневмонии. В таких случаях следует отметить применявшийся до этого антибиотик, назначить системно действующие противогрибковые средства — нистатин, леворин, амфотерицин. При этом следует иметь в виду, что нистатин плохо всасывается при даче внутрь, так что его суточная доза должна быть достаточно высокой — 3—5 млн. ЕД. Также предлагается проводить йодотерапию (йодид калия можно давать только внутрь, парентеральное введение может привести к гиперкалиемии), вводить уротропин, салитропин (Б. Е. Вотчал, 1965; Х. Х. Планельес, А. М. Харитонов, 1965; А. Л. Либов, 1966).

К счастью, генерализованные формы кандидамикоза в настоящее время представляют собой большую редкость. Так, по данным Welch, в США на 685 655 больничных коек было отмечено всего 8 случаев: 4 кишечного, 2 легочного и 2 кожного генерализованного кандидамикоза, а в клинике с огромными масштабами применения антибиотиков (одного пенициллина — до 23 млрд. ЕД в год) за последние 20 лет не видели кандидасепсиса, в то время как в 30-х годах был зарегистрирован один такой случай (И. А. Кассирский, Ю. Л. Милевская, 1966). Эти данные свидетельствуют о значительном повышении культуры лечения и врачебной бдительности при проведении антибиотикотерапии.

#### ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Профилактика дисбактериоза, суперинфекции, кандидоза, госпитализма заключается в рациональной стратегии и тактике проведения противoinфекционной терапии.

В настоящее время химио- и антибиотикотерапия являются самым распространенным методом лечения и не имеют



конкуренции по массовости и глобальным масштабам применения (И. А. Кассирский, Ю. Л. Милевская, 1966). В США 40—45% рецептов выписывается на различные антибиотические препараты, а число известных науке антибиотиков в настоящее время приближается к 2000, в то время как в 1945 г. было известно не более 30 (З. В. Ермольева, 1968).

Однако побочные явления, в частности развитие резистентности микробов, пропорциональны величине и масштабности антибиотикотерапии, образуя зеркальную кривую от роста производства и употребления антибиотиков. Сами американцы признают, что в 95% случаев антибиотики назначают без особой надобности (Fekety, 1967). Следовательно, и подавляющее большинство вызванных антибиотикотерапией побочных реакций, иногда трагических, не может найти оправдания.

Безрассудное назначение антибиотиков ведет к бессистемному, беспорядочному их применению. Это отрицательно сказывается на их эффективности, как непосредственно, в конкретном случае, так и в дальнейшем, что особо нежелательно, поскольку способствует развитию лекарственной устойчивости микробов и даже лекарственной зависимости (В. Н. Шамоу, В. И. Самохвалов, 1959).

Итак, первое требование стратегии антибиотикотерапии, которое выдвигается во многих работах различными авторами, заключается в разумном сокращении до необходимых границ применения этих могучих средств. В связи с этим все чаще высказываются сомнения в отношении целесообразности применения антибиотиков по многим показаниям. Karl и соавторы (1966) решили убедиться в рациональности профилактического применения антибиотиков при хирургической операции 65 больным до операции, во время ее и после вводили внутривенно метициллин и хлорамфеникол, а 70 больным в таком же порядке вводили индифферентный раствор. Нагноение операционных ран произошло у 12 больных, получивших в день операции антибиотики, и у 9 больных не получивших их. Частота осложнений со стороны легких в обеих группах была одинаковой. Антибиотикотерапия не предотвратила развития септического тромбофлебита в области введения катетера у 3 больных, которые умерли. Эти примеры еще раз показывают, как далеки от окончательного решения вопросы о рациональных показаниях к антибиотикотерапии.

Нет сомнений в том, что антибиотики следует профилактически назначать при отравлениях, например, окисью углерода, снотворными или при других тяжелых состояниях, когда угроза суперинфекции вполне реальна и связана с серьезными последствиями.

Однако следует уже в настоящее время вместе с Е. М. Тареевым (1960, 1968) решительно осудить порочную практику



назначения антибиотиков или синтетических химиотерапевтических средств каждому больному с повышенной температурой, с ускоренной реакцией оседания эритроцитов и жалобами на общее недомогание. Если это начало инфекционного заболевания и тем более вирусного, то антибиотикотерапия может принести вред путем угнетения иммуногенеза, не говоря об опасностях развития дисбактериоза; если же это не инфекционный процесс, то нет смысла назначать антибиотики. Назначать антибиотики как страховку от сомнительного диагноза, плохой асептики или по требованию больного равносильно нарушению врачебного долга. Единодушное мнение специалистов сводится к тому, что антибиотики следует назначать лишь в тех случаях, когда они действительно необходимы, когда врач имеет достаточно веские основания усомниться в благополучном исходе заболевания, если он не назначит те или иные антибиотики. Но тут следует руководствоваться знаниями, а не домыслами (Fekety, 1967).

Стратегия антибиотикотерапии также требует образования препаратов резерва для эффективной борьбы с резистентными микроорганизмами. Когда-то ими были левомицетин и тетрациклины, в последнее время к ним причисляют эритромицин, олеандомицин, мономицин, ристомицин и еще несколько новейших препаратов (С. М. Навашин, 1966; А. Черномордик, 1966; З. В. Ермольева, 1968). Как показала практика, противoinфекционная эффективность каждого нового антибиотика, как только он находит широкое применение, держится всего 2—3 года, а затем более или менее быстро падает (А. Л. Либов, 1966). Однако вторичная резистентность микробов тоже непостоянна и через определенный, нередко непродолжительный срок их чувствительность к малоприменяемому антибиотику восстанавливается. Поэтому следует поддержать предложение А. Л. Либова (1966) о систематическом исследовании резистентности микроорганизмов в отдельных районах, краях, республиках, что содействует более рациональному построению стратегии антибиотикотерапии. На основании данных такой «микроразведки» можно одни антибиотики выводить из резерва для широкой практики, а другие временно отводить в резерв.

Пока же вопрос о препаратах антибиотического резерва, особенно в капиталистических странах, пущен на самотек. Резерв пополняется стихийно, по мере выхода на фармацевтический рынок новых антибиотиков, и оскудевает по мере развития резистентности микробов к ним. Существенную возможность в преодолении резистентности представляют собой полусинтетические производные нативных антибиотиков, в частности пенициллина. Но и к ним микробы постепенно становятся резистентными, а метициллин, например, разрушается пенициллиназой (Cseftalvay, 1965).

Так  
правил  
эффект  
и мето  
При  
руково  
ческая  
3) пат  
реноси  
муоло  
правил  
рапии,  
ное вл  
цию, а  
к сен  
и т. п.

Эти  
ется «  
средст  
к осно  
также  
стентн  
тибиот  
этиоло  
бактер

Од  
вае  
импор  
стентн  
назнач  
под н

Од  
дозир  
оказы  
микро  
По да  
чений  
ских  
штам  
значе  
щих  
срок  
доз п  
чений  
(Е. Л  
цессо  
умень  
рион



Тактика антибиотикотерапии — это решение вопросов о правильном выборе препаратов, правильной их дозировке и эффективном сочетании с другими лекарственными средствами и методами лечения.

При выборе противoinфекционных препаратов следует руководствоваться следующими критериями: 1) этиологическая действенность, 2) физиологическая дозволённость, 3) патогенетическая обоснованность, 4) индивидуальная переносимость, 5) противоэпидемическая эффективность, 6) иммунологическая полноценность. Эти критерии помогают также правильно решать и другие вопросы тактики антибиотикотерапии, например сроки ее проведения оказывают существенное влияние на иммуногенез и эпидемиологическую ситуацию, а повторное беспорядочное применение может привести к сенсibilизации, т. е. индивидуальной непереносимости и т. п. (Г. Н. Руднев, 1966).

Этиологическая действенность препарата часто проверяется «ex juvantibus» и, к сожалению, значительно реже посредством определения возбудителя и его резистентности к основным антибиотикам. Еще рациональнее определять также и степень этой резистентности, так как слабую резистентность можно преодолеть увеличением дозы того же антибиотика. Антибиотикотерапия вслепую нередко является этиологически недейственной и способствует развитию дисбактериоза, суперинфекции и госпитализма.

Одним из источников ошибок при выборе препаратов бывает недостаточная осведомленность врачей в синонимах импортных антибиотических препаратов. При наличии резистентности к отечественному хлортетрациклину не поможет назначение того же антибиотика чехословацкого производства под названием «ауреомикоин» (А. Черномордик, 1966).

Одним из основных вопросов антибиотикотерапии является дозирование. Величина доз и их раскладка во времени оказывает существенное влияние на развитие резистентности микроорганизмов и всех форм инфекционных осложнений. По данным А. Григоряна и В. Гостинцева (1966), при назначении пенициллина и тетрациклина в обычных терапевтических дозах количество высеваемых чувствительных к ним штаммов уменьшается соответственно в 4 и 2 раза. При назначении этих антибиотиков в дозах, в 2—2½ раза превышающих обычные, количество чувствительных штаммов за тот же срок уменьшается лишь на 18—26%. Увеличение обычных доз противoinфекционных препаратов оправдало себя при лечении дизентерии (И. Щетинина, 1968), туберкулеза легких (Е. Л. Мельников, 1967) и ряда других инфекционных процессов. Концентрированные дозы, сжатые сроки лечения уменьшают опасность дисбактериоза и последующего бактерионосительства (А. Тинклер, 1966; Russel, 1966; Korte, 1967).



Вместе с этим увеличивается опасность токсических побочных явлений — мегадозы пенициллиновых препаратов создают в крови концентрацию, повреждающую лейкоциты (А. Л. Либов, 1966). Вопросы дозировки также представляют собой нерешенную проблему. Большинство клиницистов все же склонны к умеренному дозированию соответственно конкретным особенностям клинической ситуации (И. А. Кассирский, Ю. Л. Милевская, 1966; Г. П. Руднев, 1966). Но все единодушно предупреждают об опасности заниженных доз или о нарушении рациональных сроков введения антибиотиков, будь то ради удобства медицинского персонала или из снисхождения к бытовым или служебным обстоятельствам больного. В занижении дозировок иногда невольно повинны сами медики. Так, преимущественно в детских учреждениях таблетки эритромицина предварительно измельчают и тем нарушают действие кислотоотпорного наполнителя, что приводит к инаktivации антибиотика (А. Черномордик, 1966).

Весьма эффективным способом антибиотикотерапии и уменьшения развития резистентности является комбинированное применение противомикробных средств. Исследования показали, что вероятность образования нового резистентного к одному препарату штамма среди популяции чувствительных микробов равна примерно  $1:10^7$ , т. е. представляет вполне реальную возможность при любом распространении инфекции. При совместном применении двух средств вероятность возникновения штамма, одновременно резистентного к обоим препаратам, снижается до  $1:10^{14}$ , т. е. один резистентный микроб на 1 кг микробной массы, что в условиях естественной инфекции вряд ли осуществимо (Сауеих, 1966). Обычно применяют одновременно 2—3 препарата, редко больше, что позволяет не только предупредить в большой мере развитие лекарственной устойчивости, как это имеет место при назначении классической триады противотуберкулезных средств, но и вызывает в ряде случаев восстановление утерянной чувствительности к тому или иному компоненту смеси, если к остальным микробы оставались чувствительными (Е. Л. Мельников, 1967; И. Л. Тыдельская, А. Б. Черномордик, 1967; И. Щетинина, 1968).

При этом комбинация противомикробных средств, например пенициллина со стрептомицином, с сульфаниламидами препаратами олеандомицина с тетрациклином или эритромицина с тетрациклином и лизоцимом, иногда является более эффективной, т. е. наблюдается потенцирование противомикробного действия, что позволяет сокращать сроки лечения и тем самым уменьшить вероятность различных побочных реакций (Б. Е. Вотчал, 1965; Lesobre, 1965).

Однако сочетание антибиотиков может усилить и их отрицательные свойства — ототоксическое действие стрептомицина



и неомицина, нефрогтоксическое действие последнего и дигидрострептомицина и т. п. При замене одного препарата другим представителем той же группы следует иметь в виду возможность перекрестной сенсибилизации (см. стр. 24).

Эффективность антибиотиков повышается, если удается усилить направленность их действия. Так, эфициллин, содержащий йод, преимущественно накапливается в тканях легких и бронхов. Сочетанием с другими лекарственными средствами можно облегчить антибиотикам доступ к очагам инфекции: антикоагулянты полезны в этом отношении при лечении инфицированных тромбов, протеолитические ферменты — при лечении бронхоэктазов, эмпием и т. п., а ДОКА, повышая проницаемость мембран, способствует проникновению антибиотиков в инкапсулированные очаги инфекции (Б. Е. Вотчал, 1965; А. Григорян, В. Гостинцев, 1966).

Польза сочетания антибиотиков и других противoinфекционных средств с глюкокортикоидами общепризнана, оно ознаменовало начало нового этапа в лечении заразных заболеваний (Г. Н. Руднев, 1966). Однако не следует забывать, что антифлогистическое и антиаллергическое действие глюкокортикоидов, столь полезное при гиперергическом и гипертоксическом течении болезни, оборачивается серьезным недостатком вследствие чрезмерного угнетения иммуногенеза. Вредное влияние усугубляет и ulcerогенное действие глюкокортикоидных препаратов. Возникает опасность обострения хронических очаговых инфекций, в первую очередь туберкулезных, быстрее развивается суперинфекция и даже кандидомикоз.

Все эти осложнения угрожают и еще в большей степени при длительном лечении глюкокортикоидами без лекарственного прикрытия антибиотиками или другими противoinфекционными средствами. Профилактическое назначение антибиотиков необходимо и потому, что в случае развития генерализованной суперинфекции, особенно у истощенных больных, антибиотикотерапия, даже массивная и энергичная, оказывается нередко безрезультатной, и они погибают (Rubens-Duval, 1968).

Опасность различных инфекционных осложнений усугубляется еще тем, что они часто развиваются бессимптомно, так как воспалительный потенциал тканей, так же как и болевой синдром, подавлены глюкокортикоидами. Поэтому при наличии хронических очагов инфекции и реальных предпосылок к их обострению необходимо назначать профилактически противoinфекционные средства, систематически через каждые 4—8 недель проверять состояние хронических очагов инфекции в легких и т. п.

Больным, принимающим глюкокортикоидные препараты, вследствие угрозы распространения инфекции нельзя делать



прививки живой вакциной, а другие прививки тоже не приносят пользы, так как иммуногенез угнетен. Больных следует также тщательно оберегать от всякой вирусной инфекции. Поскольку в развитии инфекционных осложнений немалое значение имеет и ulcerогенное действие глюкокортикоидов на пищеварительный тракт, то одновременно необходимо назначать антацидные средства и диету, богатую белками, а также витаминами, минеральными веществами и в первую очередь калием.

Как известно, успешное применение противои инфекционных средств уменьшает интенсивность антигенных раздражителей. Вследствие этого иммуногенез протекает слабее, больные могут долго оставаться неблагополучными в эпидемиологическом отношении, чаще становятся бактерионосителями. У них чаще наступают рецидивы заболевания и иногда рецидивируют даже обычно не дающие рецидивов болезни. Для профилактики таких нежелательных последствий противои инфекционной терапии одновременно назначают соответствующие сыворотки, вакцины, фаготерапию, а также экстракт алоэ и прочие средства, стимулирующие иммунобиологические процессы, усиливающие иммунобиологический натиск макроорганизма на микробов, который в сущности и определяет успешный исход. Так, применение при скарлатине пенициллина с субиммунизирующими дозами токсина Дика уменьшает частоту различных осложнений в 6 раз (Т. Н. Грекова, 1962). Иммунобиологические положительные факторы, а также специфические бактериофаги нередко вызывают реверсию резистентных микроорганизмов и восстанавливают чувствительность к противои инфекционным средствам (З. В. Ермольева, 1968).

Витаминотерапия имеет патогенетическое значение, особенно витаминами комплекса В и витамином К, недостаток которых образуется вследствие гибели полезной кишечной микрофлоры под действием противои инфекционных средств (см. стр. 318).

Инфекционные осложнения наряду с аллергическими способствовали зарождению в медицинской общественности определенного скепсиса в отношении антибиотиков, что нашло свое отражение и в литературе. Однако авторы, озаглавившие свои статьи «Злодеяния антибиотиков» и т. п., упустили из виду то простое обстоятельство, что антибиотики являются лишь орудием в руках врачей, и вся ответственность за описанные в таких статьях происшествия ложится на них самих.

Такие выпады не могли поколебать господствующей позиции антибиотиков в современной медицине, но помогли многим врачам осознать опасности антибиотикотерапии. Как показывают данные медицинской статистики разных стран

мира.  
брано  
шок.  
явлен  
янно  
ства  
щее  
объяс  
больн  
уровн  
дел в  
счита  
реше  
для  
перат  
стаф  
(Sch  
В  
сирс  
ложн  
но и  
что  
диль  
ведь  
врач  
ветс  
душ  
тибр  
умер  
резу  
лече

поп  
ств  
сто  
вак  
пре  
фе  
П.  
да



мира, количество тяжелых осложнений, таких, как псевдомембранозный энтероколит, кандидамикоз или анафилактический шок, неуклонно уменьшается, хотя общее число побочных явлений — инфекционных, токсических, аллергических, постоянно увеличивается пропорционально увеличению производства и потребления антибиотиков (О. Идсе, 1968). В настоящее время намечается определенный спад госпитализма, что объясняется усилением борьбы с переносом инфекции внутри больничных учреждений путем значительного повышения уровня санитарно-гигиенического режима. Все же состояние дел в этой области, даже в лучших стационарах мира, нельзя считать удовлетворительным. В частности, еще до конца не решен вопрос стерилизации материалов, подготавливаемых для операции в массовом порядке, так как повышение температуры до 180° не гарантирует уничтожения резистентных стафилококков во всей толще содержимого автоклавов (Schneeweiss, 1969).

В заключение следует еще раз повторить призыв И. А. Кассирского — трезво относиться к инфекционным и иным осложнениям антибиотикотерапии, не переоценивая опасности, но и не допуская недооценки. Клинический опыт показывает, что побочные эффекты антибиотикотерапии можно предупредить и успешно с ними бороться. Но, руководствуясь заповедью врачей древности «во первых — не повреди»<sup>1</sup>, каждый врач должен избегать ненужного риска, чувствуя полноту ответственности не только перед настоящим, но и перед будущим. Надо положить конец бездумному отношению к антибиотикам. Лишь в тех клиниках, где соблюдается строгая умеренность в антибиотикотерапии, достигаются оптимальные результаты и успешно преодолевается госпитализм — этот бич лечебных учреждений XX века.

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ НЕВРОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Многие авторы (И. П. Павлов, Г. А. Петровский, Саппоп и др.) заметили, что фармакологические препараты действуют по-разному, в зависимости от функционального состояния нервной системы. Necht с соавторами (1968) указывают, что резерпин у экспериментальных животных при преобладании процессов возбуждения действует более эффективно, чем при преобладании процессов торможения. П. К. Анохин (1959) заметил, что хлорпромазин только тогда устраняет активацию деятельности головного мозга, ког-

<sup>1</sup> Primum — non nocere.



да она бывает связана с отрицательными эмоциями (боль, страх). Экспериментальные исследования Nesht с соавторами показали, что доза инсулина 5 единиц на 1 кг при спокойном состоянии животных не оказывает более значительного эффекта, а в состоянии стресса через 30 минут вызывает инсулиновый шок. Соответственно изменяется и уровень сахара в крови.

Эмоциональный фактор отражается на действии лекарств как у животных, так и у человека. Renner (1923), Wendler (1954) указывают, что снотворные, которые действуют ночью хорошо, днем могут дать совершенно противоположный эффект. Алкоголь в случаях напряженного состояния нервной системы действует слабее, чем в покое. У одного находившегося под нашим наблюдением больного гипертонической болезнью высокие дозы барбитала (сонная терапия, 1951 г.) никакого влияния на артериальное давление не оказали только потому, что он поссорился со своим соседом, который болел ревматизмом.

Несомненно, эмоции отражаются на эффективности лечения, а в некоторых случаях они могут быть даже причиной побочного действия лекарств. Они оказывают влияние на функцию эндокринных желез и других внутренних органов, на активность ферментов и на выработку других биологически активных веществ в крови, а также на биотрансформацию медикаментов.

Страх и чувство опасности, как и сильная боль, являются основными отрицательными эмоциями, отражающимися на функции вегетативной нервной системы и реактивности организма. При опасных ситуациях меняется частота пульса, дыхание, движения кишечника и т. д. Эмоциональные изменения не ограничиваются только рефлекторными реакциями. Под воздействием эмоций происходят глубокие метаболические сдвиги. Как показывают исследования (Cannon), под влиянием страха или боли ускоряется свертывание крови, увеличивается концентрация сахара в крови, восстанавливается возбудимость утомленных мышц. Адекватный имеющейся ситуации страх вызывает мобилизацию резервных сил организма для устранения опасности, в том числе кровотечения. Животное может убежать от опасности или вовлечься в борьбу с врагом или другими факторами. Во всех случаях в организме происходят такие физиологические изменения, которые наиболее содействуют достижению возникшей цели. Под влиянием отрицательных эмоций происходят специфические рефлекторные и метаболические сдвиги, максимально полезные для самозащиты в данной ситуации.

У человека чувство опасности, вызванное болезнью, сопровождается рефлекторными и метаболическими изменениями, необходимыми для преодоления соответствующих патоло-



гических процессов. Однако при чрезмерно сильных переживаниях в патологических случаях роль страха и других эмоций может коренным образом измениться в связи с возникновением парадоксальных реакций на разные раздражители, в том числе и на эмоциональные. Те же переживания в одних случаях могут содействовать улучшению, а в других — ухудшению течения болезни. Опыты физиологов показывают, что ультрапарадоксальные реакции в основном вызывают чрезмерно сильные раздражители, однако понятие «чрезмерный» в патологических случаях весьма относительно. У клинически здорового человека умеренный эмоциональный раздражитель тонизирует организм, а больному он может оказаться чрезмерно сильным, действующим как тормоз на самозащитные механизмы.

В клинике известно много фактов, показывающих, что нередко страх перед болезнью приводит к ухудшению состояния больного. Иногда как только с больными в связи с улучшением состояния начинается разговор о возможной выписке из больницы, на следующий день опять появляются некоторые ранее наблюдавшиеся симптомы болезни: боль, субфебрильная температура, экстрасистолы и др. Больные начинают волноваться, что дома могут снова появиться признаки болезни, и у них на самом деле появляются те симптомы, возникновения которых они крайне боялись. Страх перед лекарством может стать причиной его побочного действия. Одна из наших больных была уверена, что у нее имеется сенсibilизация к пенициллину, что он может вызвать у нее анафилактический шок. От капли раствора пенициллина, попавшего на кожу больной, появились резкая общая слабость, головокружение, усиленное потоотделение, большое понижение артериального давления. Исследование больной показало, что сенсibilизация отсутствует, а слабо выраженный анафилактический шок был спровоцирован страхом и уверенностью, что пенициллин вызовет шок. У больной развились только на нервной почве те симптомы, которых она боялась.

Иногда побочные явления бывают связаны с недоверием к врачу.

Приведем пример.

Больной К., 61 года, 20/II 1969 г. поступил по поводу кардиосклероза и тяжелой стенокардии. В первый день лечащий врач назначил спазмолитические средства. На 2-й день он доложил о состоянии больного профессору, который посоветовал вводить гепарин. После первой его инъекции больной, который не знал, что медикамент назначен профессором, почувствовал слабость, головокружение, усилились грудные боли, появились усиленное потение и тошнота. Кожные пробы с гепарином были отрицательны. Никаких объективных признаков сенсibilизации обнаружено не было. На 4-й день стационарного лечения при обходе профессор сказал больному, что гепарин вводят по его назначению, что сенсibilизации к гепарину нет



и нужно продолжать назначенное лечение. Следующие инъекции гепарина никаких осложнений у больного уже не вызывали.

Указанный случай показывает, что авторитет врача имеет немалое значение не только для лечения, но и развития побочных действий лекарств неврогенного происхождения.

В указанных случаях неправильное представление больных о действии лекарств и с ними связанные сильные переживания нарушают функцию вегетативной нервной системы и таким образом проявляется побочное действие медикаментов. Если какие-нибудь соматические заболевания нарушают функцию подкорковых вегетативных структур, даже и без участия эмоционального фактора нарушается реакция организма на медикаментозный раздражитель. Особенно серьезные осложнения развиваются при диэнцефальной патологии. Как указывает Г. Т. Сушко (1966), по мере развития диэнцефальной патологии сначала возникает непереносимость к одному, потом ко многим, а иногда почти ко всем лекарствам. Гипоталамические перестройки патологического характера обуславливают изменения реактивности в отношении различных медикаментов и частое возникновение идиосинкразий. Мы также наблюдали больных с диэнцефальным синдромом, которые не переносили почти никаких лекарств. Одному нашему больному от нескольких глотков воды, которая является слабым раздражителем секреции желудка, возникала изжога.

Такие осложнения бывают при тяжелой форме диэнцефального синдрома. Встречаются и менее опасные формы или даже временные функциональные нарушения подкорковых вегетативных структур, при которых лекарственная непереносимость также учащается. Нервные расстройства отражаются и на аллергических проявлениях, однако значительная часть этих осложнений бывает связана только с нарушением функции нервной системы.

Иногда возникают гиперреактивные или парадоксальные реакции. В таких случаях кофеин или эфедрин может понизить артериальное давление, а инсулин увеличить концентрацию сахара в крови, как это иногда обнаруживается при инсулиновой пробе. Мы изучали данные глюкокортикоидной пробы при диэнцефальном синдроме. Оказалось, что от преднизолона число эозинофилов в крови или мало изменяется, или даже увеличивается. У здорового человека при применении кортикостероидов значительно уменьшается количество эозинофилов в крови.

Для лечения проявлений побочного действия лекарств невропсихического происхождения применяется психотерапия, а в случаях диэнцефальной патологии необходимо лечить основную болезнь.



## ОСЛОЖНЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ПРЕКРАЩЕНИЕМ ДАЧИ ЛЕКАРСТВ

### СИНДРОМ ОТМЕНЫ

Синдром отмены стал известен только в последние годы, когда начали применяться высокие дозы тех медикаментов, аналоги которых образуются в организме. Он развивается после внезапного прекращения дачи высоких доз любых указанных выше препаратов, однако практически с синдромом отмены мы сталкиваемся при лечении высокими дозами антикоагулянтов и кортикостероидов. Высокие дозы препаратов других эндокринных желез почти не применяются, таким образом в связи с прекращением их дачи опасные явления не возникают.

При правильном лечении необходимо избегать «крутых поворотов». Таким образом нужно соблюдать осторожность при прекращении дачи любых сильнодействующих лекарственных средств, так как может иногда возникнуть синдром отмены, который характеризуется обострением тех симптомов, для устранения которых было применено лечение. В основном он обуславливается:

- 1) временным, а иногда постоянным понижением образования эндогенных веществ, действующих аналогично применяемому лекарству;
- 2) повышенным образованием антагонистических веществ.

### СИНДРОМ ОТМЕНЫ ПРИ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ

Основная причина синдрома отмены — внезапное прекращение дачи гормона. Лечение высокими дозами глюкокортикоидов не относится к заместительной терапии. При аддисоновой болезни достаточно 12—35 мг кортизона в день, а при некоторых других заболеваниях вводят до 400 мг. Таким образом, физиологическая доза кортизона превышает в 10—20 раз. Такая перегрузка организма гормонами значительно ускоряет их инактивацию, нейтрализацию, расщепление и выделение из организма. В нейтрализации гормона и устранении им вызванных функциональных расстройств особенную роль играют антагонистические вещества (ингибиторы), как гормональной, так и не гормональной природы, выработка которых значительно возрастает. Глюкокортикоидная терапия тормозит функцию надпочечников, а при высокой концентрации глюкокортикоидов в крови их образование в организме совершенно прекращается. После внезапного прекращения дачи высоких доз кортикостероидов быстро падает их концентрация в крови, а наплыв антагони-



стических им веществ в организме некоторое время еще остается. Прекращенное образование гормона так быстро не восстанавливается и таким образом возникает недостаток глюкокортикоидов и избыток антагонистических им веществ, что обуславливает возникновение острого синдрома отмены.

Развиваются признаки острой недостаточности надпочечников: резкая общая слабость, бессонница, потеря аппетита и др.; появляются те симптомы, которые были устранены при гормональной терапии. Наступающая слабость бывает связана с нарушением деятельности сердца, тахикардией и гипотонией. Температурная реакция бывает различной, она зависит от основной болезни; температура часто повышается, иногда бывает субнормальной. Нарушается функция пищеварительного тракта, снижается аппетит, появляются тошнота, иногда рвота, боли в животе и понос, понижаются тургор кожи и глазное давление. Острый синдром отмены сопровождается глубокими изменениями состава крови: выраженной гипогликемией с уменьшением концентрации сахара в крови до 40 мг% и меньше, а также увеличением остаточного азота и мочевины.

Характерными признаками синдрома отмены являются быстрое развитие тех симптомов, которые при лечении гормоном были устранены. В случаях ревматизма, ревматоидного полиартрита, наличия инфекционных очагов повышается температура, РОЭ достигает даже большей выраженности, чем до начала лечения, вновь появляются суставные боли, возникает припухлость и скованность суставов. В тяжелых случаях развиваются симптомы надпочечникового шока, дегидратация, уменьшение объема циркулирующей крови, вазомоторный коллапс, гипогликемическая кома, экстраренальная азотемия. При отсутствии необходимой помощи синдром отмены может заканчиваться смертью.

Диагноз острого синдрома отмены ставится на основании указанных выше признаков, если они развиваются в связи с прекращением лечения глюкокортикоидами. Дополнительными признаками являются низкий уровень глюкокортикоидов в крови и пониженное выделение 17-оксикортикостероидов и 17-кетостероидов с мочой.

Если синдром возник в связи с резким снижением дозы, нужно ее увеличить, если в связи с внезапной отменой необходимо опять назначить 50—70% бывшей дозы. Доза снижается постепенно. Для быстрого устранения опасных признаков синдрома вводят глюкозу, физиологический раствор, кордиамин, эфедрин, мезатон и т. п.

Для профилактики синдрома отмены надо запомнить, что нельзя быстро уменьшать дозы глюкокортикоидов или внезапно прекращать лечение или после короткого курса лечения преднизолоном, его дозу уменьшают постепенно, по одной



таблетке через каждые 5—7 дней. В некоторых случаях, когда выясняется, что имеются противопоказания к применению кортикостероидов, возникает вопрос о быстром прекращении гормонотерапии. Так, например, иногда врач острый сепсис принимает за острый лейкоз и назначает высокие дозы глюкокортикоидов. В таких случаях гормонотерапию также внезапно не отменяют, только временно увеличивают дозу антибиотиков, а гормонотерапия прекращается постепенно, в течение 1—2 недель. Лечение высокими дозами кортикостероидов, как правило, проводится в стационаре. Невысокие дозы, применяемые в ходе заместительной терапии, можно назначить амбулаторно.

Продолжительная стероидная терапия высокими дозами нарушает функцию надпочечников и увеличивает потребность организма в этих гормонах. Значительно повышается их потребность во время стресса, особенно хирургического. Таким образом, если больных, принимающих глюкокортикоиды, приходится срочно оперировать, их дозу несколько увеличивают. Как указывает Ю. К. Милевская (1966), даже небольшое хирургическое вмешательство у больных, получающих и получавших незадолго до этого гормональную терапию, может вызвать стероидный шок, если операция производится в очень близкие сроки после отмены глюкокортикоидных препаратов, когда кора надпочечников еще инертна. Поэтому больным, у которых недавно закончилась стероидная терапия и которым предстоит хирургическое вмешательство, рекомендуется за 1—2 дня до операции, в день операции и в течение 3—7 дней после нее назначать среднюю терапевтическую дозу гормона. Гормонотерапия прекращается постепенно. Операции, произведенные через 2—3 месяца после отмены глюкокортикоидов, если последние не привели к атрофии надпочечников, могут и не сопровождаться подобными осложнениями.

#### ХРОНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ОТМЕМЫ ИЛИ ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Длительное непрерывное употребление глюкокортикоидов, продолжающееся месяцами и годами, приводит к гипofункции надпочечников, которую обуславливают их атрофические изменения. В этих случаях появляются симптомы недостаточности надпочечников, а в тяжелых случаях — многие признаки аддисоновой болезни. Решающую роль при этом играет уровень глюкокортикоидов в крови. Высокий уровень этих гормонов тормозит функцию надпочечников, пониженный — возбуждает эти железы. Высокие дозы гормона, кроме торможения функции надпочечников, обуславливают повышенную потребность организма в этом гормоне, что связано



с ускорением процессов биотрансформации, инактивации, нейтрализации и выделение.

Прогноз хронической надпочечниковой недостаточности зависит от величины атрофических изменений. При полной атрофии железы на все время остаются некоторые признаки аддисоновой болезни и больной не может жить без гормональных препаратов. Это случается после годами длившейся непрерывной гормонотерапии. В других случаях развивается частичная атрофия надпочечников, функция которых в результате лечения может улучшиться. Тогда происходит регенерация надпочечников, основным стимулятором которых является пониженный уровень кортикоидов в крови.

Во избежание атрофии железы длительные курсы лечения по возможности нужно проводить с перерывами, во время которых восстанавливается деятельность надпочечников. Опасность атрофии значительно уменьшается при чередовании курсов гормонотерапии с перерывами, например 2—3 месяца лечения с 1—2-месячным перерывом. Если состояние больного вначале не позволяет делать перерывы, а через несколько месяцев или лет появляется возможность прекратить лечение, прекращение дачи препарата осуществляется постепенно. Организм должен чувствовать недостаточность глюкокортикоидов, что способствует процессу регенерации. Однако недостаточность не должна достигать опасных для здоровья размеров. Этого не получается, когда доза снижается осторожно, например, после продолжительного лечения умеренными дозами преднизолона его доза уменьшается на 2,5—5 мг в месяц. При отсутствии атрофии надпочечников лечение прекращается быстрее.

Ценность применения экзогенного АКТГ в этих случаях является спорной. При полной атрофии железы он никакого эффекта не дает. При частичной атрофии надпочечниковая недостаточность приводит к усиленному образованию АКТГ. Дополнительное введение гормона может чрезмерно раздражать надпочечники, что отрицательно отражается на их регенерации. Нецелесообразно также длительное введение АКТГ, так как это тормозит выделение АКТГ и может вызвать нежелательные морфологические изменения гипофиза. АКТГ в то же время показан при недостаточности функции гипофиза.

#### СИНДРОМ ОТМЕНЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Особенная осторожность нужна при лечении антикоагулянтами. В связи с внезапным прекращением их дачи происходит повышение активности свертывающей системы крови, возникает опасность тромбоза, который является ос-



новным проявлением синдрома отмены при лечении антикоагулянтами.

Как известно, в связи с прекращением дачи антикоагулянтов их концентрация в крови падает ниже исходного уровня. Н. Ф. Николаева и др. заметили, что при больших интервалах между инъекциями гепарина к 5-му часу наблюдается значительное снижение концентрации гепарина в крови, обычно ниже исходного уровня. В этом случае гепаринотерапия тормозит образование эндогенного гепарина. Под влиянием антикоагулянтов экзогенного происхождения уменьшается образование эндогенных антикоагулянтов и увеличивается образование элементов свертывающей системы крови. Таким образом, значительно изменяется соотношение между свертывающей и антисвертывающей системой крови. Клинические признаки синдрома отмены при лечении антикоагулянтами проявляются лишь в связи с возникающими новыми тромбоэмболическими осложнениями. Weismann и Tobin (1958), Roberts, Rosato и Rosato (1964) сообщили о 21 случае, когда после прекращения сравнительно длительного лечения гепарином образовались тромбы. Б. Е. Вотчал тоже подчеркивает, что быстрая отмена гепарина увеличивает опасность образования тромбов.

Аналогичные осложнения могут возникнуть после отмены дериватов кумарина и индандиона. Мы наблюдали больного И., у которого 4 раза возникал тромбоз: один раз сосудов головного мозга и 3 раза инфаркта миокарда. После возникновения третьего инфаркта миокарда в течение 3 месяцев лечился в стационаре, четвертый — дома. Все время больной принимал антикоагулянты. После внезапного прекращения их приема в связи с появлением кровотечения больной умер от новых тромбоэмболических осложнений. Sise и соавторы (1961) при лечении дериватами кумарина и индандиона у 20 из 43 больных наблюдали тромбоэмболические осложнения от отмены антикоагулянтов, 10 из них умерли. Как правило, осложнения возникали тогда, когда лечение прекращалось вследствие кровотечения. В других случаях рецидив тромбоза после отмены лечения был обнаружен только у одного из 32. Опасность тромбоэмболических осложнений увеличивается в результате дачи витамина К, однако, как замечают указанные авторы, они часто развиваются и без лечения этим витамином. Геморрагические осложнения вызывают только высокие дозы антикоагулянтов. Этот факт еще раз показывает, что опасность синдрома отмены в основном наступает при прекращении дачи высоких доз.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений важно избегать внезапного прекращения лечения антикоагулянтами. Пока нет геморрагических осложнений, дозу постепенно уменьшают и лечение антикоагулянтами прекращают



через 2—3 недели. Опасность синдрома отмены особенно угрожает в тех случаях, когда появляется кровотечение. Тогда возникает необходимость немедленно прекратить лечение. Поэтому надо принять все меры, чтобы избежать геморрагических осложнений — лечение антикоагулянтами проводить под контролем индекса протромбина, свертываемости крови, тромбоэластограммы и толерантности плазмы к гепарину. Важное значение имеет наблюдение за клиническими признаками. У больных нередко имеются места (*locus minoris resistentiae*), где раньше всего появляются эритроциты. У большинства такими неустойчивыми органами бывают почки, и частое исследование мочи может вовремя вскрыть опасность кровотечения. У некоторых лиц кровь прежде всего показывается из десен, носа, из трещины заднего прохода и других мест.

Если уже появились кровотечения, надо решить, какие осложнения для данного больного более опасны: геморрагические или тромбоэмболические. При незначительных геморрагических проявлениях лечение антикоагулянтами отменяют не сразу, а постепенно — в течение 2—4 дней, дериваты кумарина и индандиона заменяют гепарином. При опасных кровотечениях требуется немедленное прекращение дачи антикоагулянтов.

В настоящее время для профилактики рецидивов инфаркта миокарда нередко проводится хроническое лечение антикоагулянтами. Длительное их применение приводит к уменьшению образования эндогенных антикоагулянтов, постепенному снижению способности организма собственными силами поддерживать концентрацию элементов противосвертывающей системы крови на необходимом уровне. В этих случаях приходится принимать антикоагулянты всю жизнь или прекращать их прием медленно — в течение 2—4 месяцев. Такое время необходимо для восстановления способности организма синтезировать должное количество антикоагулянтов.

Антикоагулянты могут также вызвать аллергические реакции, поражение печени, почек и другие осложнения. Если в таких случаях возникает необходимость срочно прекратить дачу какого-либо антикоагулянта, его надо заменить другими препаратами, не оказывающими побочного действия.

#### СИНДРОМ АБСТИНЕНЦИИ

В свое время с синдромом абстиненции сталкивались только курящие, алкоголики и наркоманы. В последнее время широкое применение симптоматических средств намного увеличило частоту этого синдрома. Оказалось, что многочисленные лекарственные средства в связи с длительным их применением могут дать привыкание к ним, а также и синдром абстиненции.



Значительное число людей применяет лекарства без назначения врача, в любом количестве, по своему усмотрению. Moeschlin (1957) высказывает сожаление по поводу все шире распространяющейся таблетомании. Рабочие-поденщики в Швейцарии для устранения усталости и связанной с ней головной боли принимают саридон и другие таблетки, в состав которых входит фенацетин и кофеин. Имеются фабрики, где на каждого рабочего в среднем приходится по 5—15 таблеток в день. В одном населенном пункте с 5000 жителей каждый день продается по 800—1000 таблеток саридона. По данным Schweingruber (1955), производство фенацетина в Америке в 1948 г. удвоилось по сравнению с 1940 г.

Фенацетин с кофеином временно вызывают эйфорию и повышают работоспособность, вслед за этим появляется еще более сильное утомление. Организм постепенно привыкает к применяемым препаратам и для сохранения их воздействия требуются все большие дозы, пока они не доходят до токсически действующего количества. Такое злоупотребление медикаментозными средствами способствует развитию анемии, агранулоцитоза, нервного расстройства и других различных видов лекарственной болезни. Spühler (1953), Zellinger и др. указывают на возможность развития интерстициального нефрита от фенацетинабузуса. Как указывает Kielholz (1954), теперь в университетскую психиатрическую клинику Базеля поступает в 10 раз больше больных с анальгетизмом, чем в 1930 г.

В нашей стране встречаются только отдельные случаи таблетомании, вызванные злоупотреблением симптоматической терапией.

Приведем пример.

Больная Г., 37 лет, 15/II 1959 г. обратилась с жалобами на головные боли и большую слабость. Пять лет назад из-за головных болей она стала принимать по 2 таблетки цитрамона в день. Позже постоянно дозу увеличивала и так до 26 таблеток в сутки (6,48 г фенацетина, 8,64 г аспирина, 1,08 г кофеина). Печень и селезенка увеличены умеренно; в 1 мм крови 2 090 000 эритроцитов и 4000 лейкоцитов. В моче следы белка, 20 эритроцитов в поле зрения. В стационаре применялись переливания крови и витаминотерапия. Состояние больной улучшилось.

Через 5 лет больная была проверена повторно. Данные исследования мало изменились. Оказалось, что, несмотря на предупреждения, больная продолжала принимать фенацетин. Влечение к симптоматически действующим таблеткам настолько было непреодолимым, что больная не могла их не принимать, а они вызвали у нее анемию, поражение почек и печени. Об изменении последней свидетельствовало увеличение печени и селезенки. Возобновление после отмены приема симптоматических средств тех симптомов, для устранения которых они принимались, способствует развитию таблетомании.

Пристрастие, т. е. психическую и физическую зависимость, как предложили называть состояние наркомании эксперты Всемирной организации здравоохранения в 1964 г., вызывают



также и барбитураты. Барбитуроманию впервые описал в 1927 г. Willcox, а более широко она стала распространяться в США и других капиталистических странах в начале 40-х годов. Различают четыре вида барбитуроманов. Одни лишь стремятся воспроизвести их седативный и снотворный эффект и без них не могут заснуть. Другие испытывают парадоксальное возбуждение, которое может быть следствием развития привыкания при длительном потреблении барбитуратов или следствием подавления гнетущих психику тягостных внутренних переживаний. Третьи прибегают к приему барбитуратов для нейтрализации действия психостимулирующих средств, которые они в погоне за прибылью и в борьбе за сохранение повышенной работоспособности применяют по утрам. Наконец, четвертые принимают барбитураты как замену других наркотиков — морфина, опиатов, алкоголя и др. или в качестве дополнения к ним. В 30-е годы в США барбитураты применялись в психиатрических стационарах как замещающее средство при лечении алкоголизма и морфинизма. Однако следует запомнить, что «любое лекарство, успешно заменяющее наркотический препарат, само является наркотическим» (Hunter, 1953).

В случае внезапной отмены барбитуратов у зависимых от них лиц возникает беспокойство, упорная бессонница, развивается гипертермия, тахикардия, повышается мышечный тонус вплоть до судорог, может развиваться бредовое состояние. Если отменить барбитураты, то нередко также больные впадают в коматозное состояние, которое может закончиться смертью (Ю. С. Юмашева, Д. А. Черняховский, 1968; Hamburger, 1965).

За рубежом описаны случаи привыкания к новым, уже успевшим получить распространение медикаментам, особенно к транквилизаторам. Czerwenka, Hafmann, Kryspin (1968) привыкание к снотворным наблюдали в 126 случаях, к алкалоидам — в 19, к стимулирующим — в 13, к транквилизаторам — в 17 случаях. Среди последних первое место занимает мепробамат.

Подобная зависимость может развиваться при злоупотреблении и другими снотворными — ноксироном, карбромалем, а также транквилизаторами. После длительного лечения большими дозами элениума (либриума) или седуксена (валлиума), более 600 мг в день, внезапная отмена препарата приводит также к тягостным вегетативным и психическим нарушениям (Hamburger, 1965; Falconer, 1966). Пристрастие и тягостные психические явления при внезапной отмене вызывают не только кокаин, но и ряд других стимулирующих средств, в частности фенамин, имизин, кофеин. В отличие от опиатов и барбитуратов в этих случаях в период абстиненции не возникают опасные для жизни вегетативные расстройства.

который  
попорт  
или др  
ровать  
coner,  
ся ам  
произв  
ский  
кинсон  
амина  
Rösne  
Ес  
стинен  
ром о  
живот  
няемы  
ганизм  
(ингиб  
лений  
нистич  
вуют.  
нения  
ем ра  
ется г  
тестве  
ществ  
что во  
щего  
виваю  
жерод  
стичес  
являет  
дание  
субъе  
вопол  
вещес  
менен  
спутан  
ратов  
назин  
появл  
требл  
чувств  
попад  
вильн  
гичес  
ритм  
дости



которые требовали бы возобновления дачи наркотика (А. Раппорт, 1961; Venulet, 1964). Внезапная отмена дифенина или другого антиэпилептического средства может спровоцировать эпилептический приступ или status epilepticus (Falconer, 1966). После отмены длительное время применявшегося аминазина, особенно в больших дозах, а также других производных фенотиазина, иногда возникает гиперкинетический синдром, не поддающийся, однако, действию антипаркинсоновых средств, что иногда требует возобновления дачи аминазина и других нейроплегических средств (Kleinsorge, Rösner, 1963).

Есть некоторая общность между синдромом отмены и абстиненцией, однако имеется и значительная разница. Синдром отмены развивается при употреблении медикаментов животного происхождения или их аналогов, нередко применяемых для заместительной терапии. В таких случаях в организме имеются натуральные антагонистические вещества (ингибиторы). Синдром абстиненции возникает при употреблении разных химических соединений, специфические, антагонистические вещества к которым в организме обычно отсутствуют. Последние образуются только после длительного применения чужеродного вещества. Под длительным его воздействием развивается адаптация организма, соответственно изменяется гомеостаз, чужеродное вещество становится как будто естественным для организма, который стремится сохранить существующее соотношение биологически активных веществ, что возможно только при наличии в организме соответствующего медикамента. Все признаки синдрома абстиненции развиваются только после более длительного употребления чужеродных веществ, когда в организме образуются антагонистические им вещества, наплыв которых особенно ярко проявляется после прекращения приема этих веществ. Преобладание антагонистических веществ способствует развитию субъективных и объективных признаков диаметрально противоположных тем признакам, которые вызывают чужеродное вещество. Отмена дачи атропина после длительного его применения вызывает слюнотечение, повышенную потливость, спутанность сознания (Heintz, 1966), отмена дачи барбитуратов — бессонницу, беспокойство, отмена высоких доз аминазина — гиперкинетический синдром и т. д. Таким образом, появляются те симптомы, для устранения которых они употребляются. Через час или позже после курения возникает чувство дискомфорта, которое устраняется курением. Человек попадает в так называемый заколдованный круг, или, правильнее сказать, развивается новый патологический биологический ритм, преодолеть который он не имеет сил. Такой ритм губит человека в случае алкоголизма и крайние рубежи достигает при морфинизме. Аналогичные биохимические сдвиги



ги происходят в организме и когда появляется привыкание к симптоматическим средствам.

Для профилактики синдрома абстиненции медикаментозного происхождения надо избегать злоупотребления симптоматической терапией. Особенно следует остерегаться длительного применения симптоматических средств, что может привести к синдрому абстиненции, т. е. к трудно преодолимому влечению их применять. В борьбе с привыканием к лекарственным симптоматическим средствам важное место занимает санитарное просвещение, так как эти средства можно получить в аптеке без рецепта и поэтому всем нужно знать, какой вред приносит излишнее применение лекарств.

### НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

В заключительной части необходимо подчеркнуть важность некоторых давно известных принципов лечения и обратить внимание на продиктованные опытом новые выводы.

Основным принципом лечения является избегание излишнего применения лекарств.

Полипрагмазия является наглядным примером излишнего применения медикаментов. По возможности надо избегать одновременного назначения ряда медикаментов однородного действия, особенно при рецидивирующих заболеваниях. Если при первых приступах астмы, стенокардии, обострения язвенной болезни и т. д. сразу использовать все имеющиеся соответствующие средства, то в случае привыкания к ним медикаментозное лечение становится неэффективным.

Неправильный диагноз часто приводит к излишнему применению лекарств. Ценным является введенный Г. А. Захарьиным принцип индивидуализированного диагноза и индивидуализированной терапии. Поэтому данные исследования больного надо оценивать в аспекте возрастных и индивидуальных особенностей. Нам пришлось быть свидетелями спора между больным и врачом. Больной пожилого возраста жаловался, что у него в последнее время повысилась температура до  $36,7^{\circ}$ , а в норме бывает около  $36^{\circ}$ . Врач стал объяснять, что такая температура является нормальной, с чем больной не согласился. И был прав, так как при постоянной субнормальной температуре тела, особенно у лиц пожилого возраста, повышение ее до  $36,7^{\circ}$  обозначает активацию инфекции. Теперь нередко встречаются больные с невысоким количеством лейкоцитов. Если у больного постоянно бывает около 5000 лейкоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  крови, то внезапное увеличение их количества до 7000—8000 указывает на несомненный лейкоцитоз.

На  
важны  
Опти  
и от ос  
В сл  
ментов  
низма  
эффект  
назначе  
ствие. Н  
жительн  
между т  
циферол  
бует со  
Таким  
вызвать  
1966). У  
гиповита  
ствии др  
антибак  
микроор  
Надо  
ших наз  
дозы. На  
осторожн  
ность не  
вае на  
Рацио  
ные аген  
деятельн  
применят  
уменьша  
обращает  
ветствующ  
кроорган  
можное  
компонен  
Анти  
назнач  
и свой  
Нелег  
средств в  
там микр  
ряде заб  
тибиотика  
время та  
Их приме  
длительно  
23 Побочно



Назначение оптимальных доз является важным шагом в индивидуализации лечения. Оптимальная доза зависит как от характера болезни, так и от особенностей организма.

В случаях необходимости применения нескольких медикаментов доза зависит от возможного синергизма или антагонизма этих лекарств. Так, глюкокортикоиды часто понижают эффективность других лечебных средств. Даже совместное назначение нескольких витаминов может изменить их действительное действие фитина. Имеется некоторый антагонизм между тиаминном и рибофлавином, между ретинолом и кальциферолом. Применение высоких доз фолевой кислоты требует соответствующего увеличения приема цианкобаламина. Таким образом, повышенные дозы одних витаминов могут вызвать эндогенный гиповитаминоз других (Т. Н. Яковлев, 1966). Употребление соответствующего витамина в случаях гиповитаминоза не отражается указанным образом на действии других витаминов. Для установления оптимальных доз антибактериальных средств учитывается чувствительность микроорганизмов к ним.

Надо иметь в виду, что для больных, еще не употреблявших назначаемых лекарств, нередко достаточны невысокие дозы. Нарушенная функция печени требует соответствующей осторожности в отношении высоких доз, так как ее способность нейтрализовать токсически действующие лекарства бывает нарушена.

Рациональная фармакотерапия помогает преодолеть вредные агенты, не нарушая способности организма восстановить деятельность механизмов саморегуляции. Поэтому следует применять оптимальные дозы медикаментов, что значительно уменьшает частоту побочных явлений. При их назначении обращается внимание на то, применялись ли раньше соответствующие препараты, учитывается чувствительность микроорганизмов и макроорганизма, состояние печени и возможное взаимодействие (синергизм, антагонизм) отдельных компонентов терапии.

Антибактериальные средства в основном назначают с учетом этиологии болезни, вида и свойств микроорганизмов.

Нелегко установить оптимальную дозу антибактериальных средств в связи с нарастанием устойчивых к этим медикаментам микроорганизмов. Если после открытия пенициллина при ряде заболеваний с большим успехом применялись дозы антибиотика в пределах 300 000 ЕД в сутки, то в настоящее время такие дозы, как правило, являются неэффективными. Их применение в недостаточных дозах и особенно в течение длительного времени создает условия для приобретения устой-



чивости микроорганизмов к антибиотикам. Кроме того, нормальная микрофлора организма приобретает устойчивость к антибиотикам и путем трансдукции, конъюгации и трансформации и может передать эти свойства представителям того же или другого вида. Таким образом, развиваются устойчивые к антибиотикам патогенные бактерии.

Нередко врачи придерживаются принципа, особенно при лечении малотоксическими медикаментами, что лучше давать большие, а не меньшие, чем необходимые дозы. Однако надо учитывать, что слишком широкое применение антибактериальных средств отрицательно отражается на развитии специфического и неспецифического иммунитета как натуральной реакции на инфекцию и увеличивает частоту разных осложнений. Антибактериальные средства не должны заменять собственные оборонительные механизмы, а только помогать организму преодолеть инфекцию, если он не справляется с этой задачей собственными силами.

Современные пенициллиновые препараты считаются нетоксическими, однако при введении больших доз калиевой соли пенициллина может получиться гиперкалиемия. Как указывает О. Идсе с соавторами (1968), в настоящее время считают, что иногда встречаемые такие симптомы, как головокружение, рвота, анорексия, судороги, диарея, миокардит и др., являются скорее всего результатом токсического действия пенициллина.

Нельзя не учитывать возможных аллергических осложнений, которые при употреблении высоких доз антибиотика учащаются. При анализе 151 случая смерти от пенициллинового шока О. Идсе с соавторами (1968) заметили, что только в 5 случаях лечение пенициллином было начато в связи с тяжелым заболеванием. Около 25% больных получили пенициллин по поводу бронхита, воспаления десен, паронихии, фурункулеза и других поражений кожи.

Понижение эффективности антибактериальных средств часто развивается при лечении таких заболеваний, как хронический тонзиллит, бронхит, насморк, интерстициальная пневмония, хронический энтероколит и т. д. Не стоит применять антибиотики при малоопасных заболеваниях, когда организм в состоянии сам легко справиться с инфекцией. В случае фурункулеза химиотерапия должна применяться только при безуспешности лечения другими средствами. Как указывает Б. Е. Вотчал, применяя антибиотики для лечения относительно легкого заболевания (например, фурункулеза), врач может потерять больного от стафилококкового сепсиса, резистентного к антибиотикам.

Лечение, чаще токсические осложнения, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы, возникающие в результате приме-



нения медикаментов, проводить только под усиленным контролем врача.

Высокие дозы таких медикаментов, как препараты дигиталиса, строфанта, хинидина, новокаинмида и др., могут привести к прекращению деятельности сердца. Однако обычно уже 1—2 дня или в течение нескольких часов до опасных осложнений часто больной чувствует, что в результате применения лекарства ухудшается состояние здоровья. Если вовремя прекратить прием такого медикамента, опасных побочных действий можно избежать. Однако бывает и так, что больной в связи с ухудшением общего состояния не хочет принимать лекарств, а медицинская сестра его уговаривает выполнить назначение врача. Поэтому в случаях заявления больного о замеченном постороннем действии медикамента нельзя требовать продолжения его приема без сообщения об этом врачу.

Нередко переоценивается положительное действие цитостатиков и недооцениваются вызываемые ими токсические осложнения.

Некоторые врачи при злокачественных новообразованиях смело назначают цитостатические средства, вызывающие нередко токсические осложнения, считая, что в этих случаях нечего терять. Такое мнение является неправильным. Несомненно, у части больных в результате применения цитостатиков наступает ремиссия болезни, но нередко неосторожно назначенные цитостатические средства значительно сокращают жизнь больного. Если бы имелась возможность сравнить среднюю величину продолжительности жизни больных, получающих и не получающих цитостатики, то у неосторожно назначающих цитостатики врачей результаты были бы отрицательные. Иногда неправильно учитываются результаты лечения, так как каждую ремиссию болезни объясняют действием цитостатиков.

В. С. Домкус (1968) при лейкозах у 68,7% животных установил спонтанные ремиссии. Они встречаются и у людей. Описаны больные раком легких, лейкозами и другими злокачественными заболеваниями, у которых болезнь без применения цитостатических средств продолжалась 12 лет и больше. Мы наблюдали больную раком легких, у которой рак был обнаружен 10 лет назад. У одной женщины в возрасте 58 лет в нашей клинике был установлен рак желудка. Во время операции хирург сомневался в необходимости резекции желудка, так как в регионарных лимфатических узлах имелись метастазы. Несмотря на это, все-таки опухоль удалили, и прошло уже 12 лет, а рецидив еще не обнаружен. Если в указанных двух случаях было бы проведено лечение такими химиотерапевтическими средствами, как циклофосфан, вряд ли эти больные жили бы и работали так долго.



Е. К. Катинасу (1969) не удалось заметить положительного действия широко известных цитостатических средств при раке желудка. Надо сказать, что цитостатики по сути дела не являются настоящими химиотерапевтическими средствами, так как они действуют не только на опухоль, но и на костный мозг и некоторые другие органы.

Лечение беременных женщин проводится с учетом действия медикамента и на плод.

Надо иметь в виду, что отклонение от нормальной концентрации в крови матери любых биологически активных веществ может нарушить развитие плода. Гормональная терапия, повышающая уровень гормонов в крови матери сверх физиологической нормы, тормозит развитие соответствующих эндокринных желез плода и приводит к его уродству. Отрицательно действуют на развитие плода и патологические сдвиги уровня витаминов в крови матери, особенно витаминов А, D и К. Поэтому определенная осторожность нужна при назначении как витаминов, так и медикаментов, располагающих антивитаминным действием. На развитии плода отрицательно отражается как избыток, так и недостаток витаминов и гормонов. Во время беременности они применяются только при заместительной терапии, в оптимальных дозах.

Медикаментов, располагающих тератогенными свойствами во время беременности, совсем не следует применять. Имеется много медикаментов, тератогенное действие которых не доказано. Это еще не значит, что они при широком применении не могут оказать нежелательное действие. Оказалось, что тератогенным эффектом прославившийся талидомид мало отличается от других обладающих тератогенным действием медикаментов, и только очень широкое его употребление привело к частым уродствам. Надо избегать назначения, особенно в первой половине беременности, разных биологически активных веществ. Во время беременности употребляются только средства, индифферентные в отношении развития плода. Следует иметь в виду, что большинство недугов функционального характера проходит без помощи фармакотерапии. Отрицательно на плод действующие медикаменты можно применять только в тех случаях, когда они нужны для спасения жизни матери.

При решении вопроса о целесообразности лечения глюкокортикоидами следует иметь в виду все вызываемые ими осложнения.

Сравнительно часто побочные явления обуславливаются медикаментами широкого спектра действия. Глюкокортикоиды, располагающие особенно широким спектром действия, создают подходящую почву для синергизма или положительной интерференции между медикаментами и соответствующими эндогенными веществами.



Кортикостероиды могут вызвать: 1) разные аллергические проявления, 2) нарушение водно-солевого обмена, 3) быстрый прирост веса, 4) торможение регенерации, 5) нарушение синтеза белков и углеводов, 6) пониженное образование антител, 7) понижение фагоцитарной активности, 8) гиперлейкоцитоз, 9) повышенное тромбообразование, 10) обострение инфекции, 11) сепсис, 12) острые пневмонии, 13) атрофию и разрыв легочной ткани, 14) гипертензию, 15) сердечные боли, 16) аневризму аорты, 17) язву желудка, 18) кровотечение из желудочно-кишечного тракта, 19) стероидный панкреатит, 20) почечнокаменный синдром, 21) атрофию надпочечников, 22) пониженное образование АКТГ и частичную атрофию передней доли гипофиза, 23) гиперкортицизм, 24) нарушение синтеза тироксина, 25) гипофункцию щитовидной железы, 26) разрыв яичников, 27) стероидный диабет, 28) стероидную катаракту, 29) эйфорию, 30) бессонницу, 31) острые психозы, 32) остеопороз, 33) деструкцию зубов, 34) спонтанные переломы костей, 35) образование гиперпластических костных мозолей, 36) асептические некрозы головки бедренной кости, 37) трофические язвы кожи, 38) изменение симптомов разных болезней и затруднение их диагностики, 39) нарушение развития плода, 40) синдром отмены. Некоторые из указанных выше осложнений при длительной терапии встречаются не так редко.

Возникновение сердечных болей в связи с гормональной терапией мы заметили при лечении ревматизма. От преднизолона, как правило, уменьшаются суставные боли, но некоторые больные предъявляли жалобы на появление сердечных болей.

Описанный нами случай свидетельствует о том, что на развитии трофических язв и аневризмы аорты может отразиться гормональная терапия. Все остальные осложнения известны из литературных данных.

Не может быть сомнения, что нам не удалось переименовать все осложнения, но и указанных сведений вполне достаточно, чтобы знать, к каким опасностям может привести непродуманное назначение глюкокортикоидов. В организме нет таких органов, на функции которых не могла бы отразиться гормональная терапия.

При недостаточности надпочечников глюкокортикоиды нормализуют измененную реактивность организма, в остальных же случаях, кортикостероиды не редко не восстанавливают, а нарушают ее. Таким образом, исчезают имеющиеся патологические проявления, а их место занимают новые морфологические изменения. Глюкокортикоиды устраняют сигналы воспаления и других патологических процессов, поэтому они нередко применяются для симптоматической терапии. В таких случаях назначение кортикостероидов не оправды-



вается, так как они, нарушая синтез углеводов и белков, замедляют процессы регенерации.

Побочное действие лекарств не следует преувеличивать, когда имеются обоснованные показания для применения медикаментов, а также нельзя недооценивать и их сомнительную необходимость. Глюкокортикоиды являются незаменимыми при недостаточности функции надпочечников, они полезны при аллергических и аутоаллергических болезнях, их применение иногда сомнительно при инфекционных заболеваниях. Совместно назначаемые высокие дозы антибиотиков устраняют только один из побочных эффектов — опасность инфекции. Часто бывают недостаточно обоснованы показания глюкокортикоидов при подостром септическом эндокардите, воспалении легких, некоторых формах туберкулеза легких. Мы наблюдали случай опасного обострения интерстициального воспаления легких в связи с применением глюкокортикоидов. При указанных заболеваниях они могут быть полезны только в случаях особенно выраженных аллергических реакций. Совместное назначение высоких доз антибактериальных средств с глюкокортикоидами, которые отрицательно действуют на самозащитные механизмы, устраняет возможность развития иммунитета. Излишнее применение лекарств приводит к тому, что болезнь теряет какое-либо значение для специфического закаливания организма. Во избежание осложнений, причиняемых медикаментами широкого спектра действия, в первую очередь следует опираться на медикаменты, имеющие избирательное действие.

Лекарства не должны заменять имеющиеся оборонительные реакции организма, а только помогать ему преодолевать болезнь и активировать самозащитные механизмы.

«Хроническое лечение» назначать только при хорошо обоснованных показаниях.

Под термином «хроническая терапия» разумеется непрерывное длительное лечение, нередко продолжающееся всю жизнь. Заместительная терапия при сахарном диабете, микседеме, аддисоновой болезни относится к хронической терапии. Как правило, она редко вызывает побочные действия. Последние встречаются значительно чаще, когда продолжительная терапия не является заместительной.

Продолжительная терапия одним и тем же медикаментом чаще вызывает аллергические реакции. Учитываются и медикаментозные осложнения неаллергической природы. Следует заметить, что новые лекарственные средства часто выпускаются без испытаний их действия на организм при длительной терапии. Поэтому вначале не было известно, что салидиуретики при длительном применении могут вызвать диабет или подагropодобные изменения суставов (Ott, Zahnd, 1967), резохин — поражение глаз и невропатии, бутазолидин — уве-



личение щитовидной железы (Orregermann, 1967). Канцерогенное действие медикамента выявляется после длительного его применения.

Особенно следует подчеркнуть, что хроническая терапия, как правило, отражается на функции и морфологических изменениях соответствующих органов. Высокие дозы медикамента приводят к прекращению образования аналогично действующих эндогенных веществ, т. е. к афункции соответствующих тканей и органов. В связи с длительными функциональными расстройствами происходят значительные морфологические изменения. Таким образом, организм приспосабливается к новым условиям жизни. Продолжительная афункция суставов обуславливает их неподвижность, афункция костей конечности — остеопороз, а эндокринных желез — их атрофию. Эти биологические закономерности касаются всех органов. Поэтому длительное лечение глюкокортикоидами приводит к атрофии надпочечников, половыми стероидными гормонами — к атрофии половых желез, антикоагулянтами — к нарушению образования антисвертывающих веществ, антибактериальными средствами — к ослаблению иммунитета. Все это показывает, как хорошо должно быть продумано каждое длительное применение медикаментов.

При употреблении сильно действующих веществ следует избегать по возможности внезапной отмены лечения.

За фазой возбуждения следует фаза торможения, которая отличается диаметрально противоположным эффектом, а любое торможение индуцирует возбудительный процесс. Эти закономерности подтверждены физиологами, фармакологами и клиницистами. В большинстве случаев развившееся после медикаментозного раздражения некоторое торможение не угрожает серьезными последствиями. Так, после диуретического эффекта гипотиазида следует временное ослабление диуреза и выделения натрия с мочой, однако это не отражается на состоянии здоровья. В основном надо избегать внезапного прекращения дачи лекарств при активном лечении антикоагулянтами и глюкокортикоидами, так как это вызывает опасный синдром отмены. Следует иметь в виду, что внезапное прекращение применения антибиотиков может вызвать активацию инфекции, внезапное прекращение дачи сильных спазмолитических средств при стенокардии создает условия для возобновления сердечных болей, а иногда и развития инфаркта миокарда.

Избегать злоупотребления симптоматической терапией. Симптоматическая терапия всегда считалась терапией «низкого сорта». Новые достижения в области этиологической и патогенетической терапии часто разрешают отказаться от симптоматических лекарственных



средств. Однако в последнее время И. А. Кассирский и некоторые другие видные клиницисты высказались о применении симптоматической терапии. И. К. Кассирский (1966) указывает, что наряду с этиологической терапией надо широко применять сердечно-сосудистые и другие восстанавливающие нарушенную функцию разных органов средства. Совершенно ясно, что нарушенная функция жизненно важных органов осложняет течение болезни и независимо от основной болезни может стать причиной смерти, особенно от коллапса. Современная медицина подтверждает правильность принципа, выдвинутого еще М. Я. Мудровым, что надо лечить не болезнь, а больного. Однако восстановление функциональных расстройств мы относим не только к симптоматической терапии. Такое лечение имеет право называться патогенетической терапией, против которой не может быть возражения. Даже устранение нестерпимых болей при инфаркте миокарда, которые рефлекторно отрицательно отражаются на деятельности сердца и могут привести к опасному коллапсу, не является только симптоматической терапией. При поражении миокарда сокращение сердца усиливает боли, а понижение артериального давления и коллапс их уменьшают.

Когда мы высказываемся против симптоматической терапии, то имеем в виду такую терапию, которая не способствует восстановлению нарушенных функций, а только устраняет сигналы болезни. Медикаментозное успокаивание больного при угрожающей опасности уменьшает чувствительность и бдительность по отношению к его здоровью, оно маскирует симптомы, которые могут быть использованы для установления диагноза. Антипиретики и дионин при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, промедол при язвенной болезни дают временное улучшение, извращают реактивность, уменьшают эффективность патогенетической и этиологической терапии и, таким образом, содействуют дальнейшему прогрессированию патологического процесса.

Некоторые сигнальные симптомы серьезных изменений вызывают возникновение самозащитных механизмов и являются полезными для больного. Л. А. Орбели (1938) указывает, что боль — сигнал опасности, в связи с которой развивается ряд защитных реакций. «Болевые ощущения являются стимулом для самых разнообразных оборонительных реакций», — говорит П. К. Анохин (1962). Сигналы, к которым относятся боль и разные другие неприятные, но терпимые ощущения, нужны не столько для врача, который в состоянии установить диагноз и без субъективных симптомов, сколько для больного. Они приводят к трансформации энергии в рецепторах, мобилизуют внутренние ресурсы организма для борьбы с проявлениями болезни. При отсутствии сигнала не могут полностью включаться в восстановительный процесс играю-



щие очень важную роль механизмы саморегуляции. В организме, пока нет истощения, имеется резерв внутренних сил, способных устранить опасность заболевания. Симптоматические средства не только устраняют сигналы для нормальной реакции организма, но и особенно при длительном применении угрожают новыми осложнениями. Они без ограничения могут применяться только в безнадежных случаях.

Врач обязан избегать непродуманных назначений лекарственных средств, не злоупотреблять такими симптоматическими средствами, как морфин, анальгин, фенацетин и т. д. При сильных болях, действующих как чрезмерные раздражители и нарушающих функции разных органов, несомненно, показаны анальгетические или наркотические средства. Однако их назначение при легко терпимых болях не дает никакой пользы. Совершенно не оправдывает себя применение новокаина с пенициллином и другими лекарствами, инъекции которых причиняют только нерезкие боли, так как новокаин достаточно часто обуславливает аллергические осложнения.

В последнее время фармацевтическая промышленность выпускает большое количество новых снотворных, седативных, нейроплегических, ганглиоблокирующих, спазмолитических, анальгезирующих, психостимулирующих и множество других лекарственных средств, в основном действующих на нервную систему. В патогенезе как нервных, так и соматических болезней существенную роль играют нарушения функции диэнцефало-вегетативной системы. Для восстановления функции этой системы современная медицина в основном применяет указанные выше лекарства. Однако такое «ручное управление» биоавтоматическими механизмами саморегуляции, как правило, не физиологическими средствами еще очень несовершенно. Прекрасно известно, какая большая разница имеется между клинически здоровым человеком и больным сахарным диабетом, хотя и получающим инсулин в достаточном количестве. У последнего саморегуляция углеводного обмена переводится «на ручное управление», которое себя оправдывает только тогда, когда нет возможности другими средствами восстановить саморегулирование биоавтоматических процессов. Когда нарушается функция диэнцефало-вегетативной системы, временное применение соответствующих лекарств может помочь восстановить ее, а излишнее, продолжительное их применение мешает самому организму восстановить регулирующее действие собственных механизмов.

В то время как в промышленности успешно расширяется автоматизация, с развитием фармацевтической промышленности, самые совершенные биоавтоматы в человеческом организме заменяются «ручным управлением». Это заставляет нас хорошо продумать каждое продолжительное назначение



симптоматических средств, так как необоснованное их применение способствует деградации организма.

Для психотерапии можно применять только совершенно индифферентные медикаменты.

Психотерапия является неотъемлемым спутником фармакотерапии. Авторитет врача увеличивает эффективность последней, недоверие к врачу ослабляет полезное действие назначенных им лекарств. Имеется много методов психотерапии. Нередко психические воздействия производятся с помощью других методов лечения, особенно часто с помощью медикаментов. Психологически наилучший эффект дают дорогие, трудно доступные и новые лекарственные средства, которые относятся к новым достижениям науки. Как только новый медикамент получает распространение при лечении какого-либо заболевания, врачи иногда его используют при ряде других заболеваний и нередко получают какой-то эффект. Однако в этих случаях улучшение часто наступает или за счет психотерапевтического воздействия, или в связи с независимо от лечения развивающимися оборонительными реакциями. У каждого человека имеется соответствующий гомеостаз. Если какие-либо факторы, такие, как простуда, инсоляция, травма, вредная пища и др. изменяют гомеостаз, после устранения причины болезни состояние организма постепенно возвращается к бывшему гомеостазу.

Психотерапия как сопутствующий элемент фармакотерапии часто используется для восстановления здоровья человека, особенно при применении тех медикаментов, которые пользуются большим доверием у больных. Как только был открыт витамин  $B_{12}$ , его стали применять при разных заболеваниях особенно невралгиях, не связанных с гиповитаминозом. В последнее время при разных заболеваниях применяется кокарбоксилаза, эффективность которой часто зависит только от психотерапии. Однако для психотерапии можно употреблять только совершенно индифферентные медикаменты, так как все другие могут дать нежелательные осложнения. Так, после открытия бутадiona, реопирин ввиду широкого их применения увеличилось число осложнений медикаментозной природы. Так как новые лекарственные средства часто бывают недостаточно испытаны и часть из них через несколько лет снимается с производства, применение вновь открытых медикаментозных средств для психотерапии является нецелесообразным.

Большинство медикаментов не лишено побочного действия. Поэтому особенно за рубежом уделяется соответствующее внимание применению плацебо как методу психотерапии. Немало бы выиграл больной, если бы мы могли морфин, барбамил, препараты брома, аминазин, фенацетин и многочисленные другие аналогичные средства с помощью плацебо



частично заменить психотерапией, которая при правильном ее применении свободна от тех побочных явлений, которые свойственны химическим препаратам. Поэтому Bättig и Fischer (1966) при применении плацебо получили лучшие результаты, чем с саридоном.

Рациональное использование психотерапии способствует уменьшению частоты осложнений медикаментозной природы.

В соответствующих случаях разумное применение плацебо облегчает проведение психотерапии. Однако психотерапия, проводимая с помощью плацебо и медикаментов, назначаемых только для психологического воздействия, мы не относим к совершенным методам лечения. К сожалению, чаще всего используемые методы психотерапии (плацебо, гипноз, сугестия, аутосугестия, аутогенное тренирование), как правило, относятся к симптоматической терапии, так как они способствуют устранению только симптомов, а не механизмов болезни. Психотерапия, как и другие методы лечения, может быть этиологической и патогенетической. Разъяснение причины болезни помогает ее избегать. В этом и состоит сущность этиологической психотерапии. Настоящая психотерапия начинается тогда, когда врач сумеет правильно разъяснить причину болезни, овладеть психикой больного, регулировать его чувства и эмоции, направить эмоциональные силы на возбуждение оборонительных реакций и укрепление здоровья. Таким образом, при помощи психического воздействия врач может способствовать устранению причины болезни и механизмов ее развития.



## ЛИТЕРАТУРА

- Абрамовская А. К. Микроэлементы (медь, марганец, цинк) в крови больных туберкулезом легких. Автореф. дисс. канд. Вильнюс, 1966.
- Аванесов Г. М. Случай анафилактического шока от приема пирамидона. Клин. мед., 1963, 3, 139.
- Авиосор М. Л., Герасименко Н. И., Бережницкий М. Н., Шведенко Л. А. О взаимодействии щитовидной и поджелудочной желез. Клин. мед., 1968, 5, 139.
- Агиенко В. Д. Генерализованный геморрагический васкулит при непереносимости к меркузалу и новуриу. Казанск. мед. ж., 1965, 3, 83.
- Адамович В. Н. О побочных явлениях при комбинированной антибактериальной терапии туберкулеза легких. Клин. мед., 1960, 10, 24.
- Адо А. Д. Антигены как чрезвычайные раздражители нервной системы. М., 1952.
- Адо А. Д. Аллергия и нервная система. Клин. мед., 1959, 12, 3.
- Адо А. Д. Лекарственная аллергия. Клин. мед., 1968, 8, 3.
- Адо А. Д. Общая аллергология. М., 1970.
- Адо А. Д., Польнер А. А. Современная практическая аллергология. М., 1963.
- Адо А. Д., Бородин Ю. П. Аллергические реакции от антибиотиков. В кн.: Клиническое применение антибиотиков. Л., 1966, с. 98.
- Адо А., Гуцин И. Механизмы развития аллергических реакций. «Медицинская газета» от 24/IX 1968 г.
- Адрианова Н. В., Самушия Ю. А. Неотложная помощь при аллергических заболеваниях. М., 1968.
- Александр Г. Л. Осложнения при лекарственной терапии. М., 1958.
- Алексеев Т. А., Токарев Ю. Н. Гемоглобинопатии. М., 1969.
- Анджелов Г. О., Золотаревский В. Я., Тверской А. Л. Случай тяжелого анафилактического шока и клинической смерти после подкожного введения стрептомицина. Сов. мед., 1967, 3, 114.
- Анохин П. К. Нервные механизмы боли и зуда. М., 1962.
- Аравийский А. Н., Брагина Л. М. Пемфигоидная фиксированная сульфамидная эритема. Вестн. дерматол. и венерол., 1953, 2, 16.
- Арутюнов В. Я. О некоторых вопросах лекарственной аллергии. Сов. мед., 1966, 5, 3.
- Ашбель С. И., Богословская И. А., Елизаров Г. П., Соколова В. Г., Шалашов Н. Я., Якуб И. Л. О профессиональных заболеваниях медицинских работников, вызываемых антибиотиками. Сов. мед., 1968, 9, 41.
- Байков О. К. Функциональное состояние щитовидной железы у детей, больных бронхиальной астмой. Автореф. дисс. канд. Уфа, 1966.
- Бигестан В. Я. Анафилактический шок после введения бициллина. Сборник трудов врачей Латвийской жел. дор., 1962, 3, 32.
- Бориневич В. В. Наркомании. М., 1963.
- Бородин Ю. П. Аллергия к пенициллину. Воен.-мед. ж., 1964, 2, 9.
- Бородин Ю. П. Бронхиальная астма и лекарственная аллергия. Тер. арх., 1968, 11, 13.



- Бородин Ю. П. Ближайшие и отдаленные результаты лечения аллергических заболеваний гистаглобином. В кн.: Бронхиальная астма. М., 1969, с. 252.
- Бородулин Ю. Д. Анафилактический шок как осложнение при лечении витамином В<sub>12</sub>. Клин. мед., 1961, 8, 139.
- Бреслер В. М., Эльштейн Н. В. Замечания к вопросу о рациональной антибиотикотерапии. Антибиотики, 1959, 3, 115.
- Бронштейн Х. И. Некоторые особенности заболеваемости и клинических проявлений аллергии у меховщиков. В кн.: Материалы конференции по проблеме «Аллергия и аутоаллергия». Баку, 1963, с. 35.
- Бронштейн Е. И. К вопросу об аллергических гепатитах. Тер. арх., 1968, 12, 52.
- Бронштейн Х. И., Волкова Г. И. Аллергические артропатии у меховщиков. Тер. арх., 1965, 5, 117.
- Бруевич Т. С. Роль лекарственных препаратов в развитии профессиональных дерматозов. Клин. мед., 1965, 4, 111.
- Брусиловский Е. Лекарственная бронхиальная астма. «Медицинская газета» от 15/X 1968 г.
- Брусиловский Е. С., Грохотова С. Г. Аллергические миокардиты лекарственного происхождения. Кардиология, 1969, 9, 103.
- Булатов К. П. К вопросу о заболевании кандидомикозом в клинике внутренних болезней. В кн.: Вторая научная конференция Ленинградского научно-исследовательского института антибиотиков. Л., 1960, с. 29.
- Бунин К. В. Развитие иммунотерапии инфекционных болезней в СССР за 50 лет. Клин. мед., 1967, 11, 114.
- Бурчинский Г. И., Теодори М. И., Якубович М. И. К вопросу об эозинофильных реакциях. Клин. мед., 1955, 7, 24.
- Бушев Т. А. Возникновение анафилактического шока после инъекции витамина В<sub>1</sub>. Врач. дело, 1963, 5, 132.
- Быховский В. М. Случай тяжелой анафилактической реакции на зведение бициллина-3. Клин. мед., 1962, 5, 142.
- Вайсман Г. А., Прокопович Н. Н. Несовместимые сочетания ингредиентов в лекарственных формах. Киев, 1963.
- Василенко В. Х., Цодиков Г. В. Аспирин и желудочное кровотечение. Клин. мед., 1970, 6, 18.
- Васильев Ю. М. Новое в представлениях о канцерогенезе. Журн. всесоюзного общества им. Менделеева, 1963, 8, 362.
- Василяускас Б. И. К вопросу аллергии (лекарственной болезни), возникшей от некоторых бактериальных препаратов. Автореф. дисс. канд. Каунас, 1963.
- Василяускас Б. И. Значение кожных проб для диагностики пенициллиновой и стрептомициновой лекарственной аллергии. В кн.: Материалы конференции по проблеме «Аллергия и аутоаллергия». Баку, 1963, с. 43.
- Василяускас Б. И. Изменения показателей тромбоэластограммы у аллергических больных. В кн.: Вопросы аллергии. Каунас, 1970, с. 38.
- Василяускас Б., Кушлейкайте М. Изменение содержания микроэлементов (Fe, Cu, Zn, Mn, Mo) в сыворотке крови при аллергических заболеваниях. В кн.: Материалы XVII объединенной научной конференции Каунасского мед. ин-та. Каунас, 1967, с. 59.
- Василяускас Б. И., Юсявичюте Б. М. Количественные изменения нуклеиновых кислот при лекарственной аллергии. В кн.: Вопросы аллергии. Каунас, 1970, с. 39.
- Вермель А. Е. Профессиональная бронхиальная астма. М., 1966.
- Вильдерман А. М., Евграфова З. А., Резник С. Е., Финн Э. Р. Побочное действие антибактериальных препаратов у больных туберкулезом легких. Клин. мед., 1963, 12, 36.
- Вильшанская Ф. Л., Штейнберг Г. В. Влияние длительного контакта с антибиотиками на формирование дисбактериоза. Антибиотики, 1965, 10, 755.



- Витенштейнас Г. А. Некоторые особенности воздействия атропина на сердце. Клин. мед., 1957, 5, 48.
- Вишневский Ю. Б. Анафилактическая реакция на пенициллин. Клин. мед., 1960, 3, 128.
- Вотчал Б. Е. Очерки клинической фармакологии. М., 1965.
- Гавриков Н. А., Синчугов П. И., Зиченко Н. И. Случай лекарственной аллергии ко многим препаратам. Клин. мед., 1965, 5, 137.
- Габитова Р. Г. Острая анафилактическая реакция на введение адренокортикотропного гормона. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1962, 4, 114.
- Гагаури В. С. Белковая функция печени при анафилаксии. Дисс. канд. М., 1962.
- Гаррод Л. Повышенная чувствительность к антибиотикам. В кн.: Аллергия к лекарственным веществам. М., 1962, с. 162.
- Гдалина Т. Д. Об эозинофильных инфильтратах, симулирующих злокачественные новообразования. Хирургия, 1954, 11, 47.
- Герольд М. Антибиотики. М., 1966.
- Гетманец И. Я. К вопросу о связи некоторых профессиональных заболеваний кожи с функциональным состоянием печени. В кн.: Актуальные вопросы патогенеза и лечения дерматозов. Киев, 1967, с. 185.
- Глин Дж. Х. Кортизонотерапия. М., 1960.
- Глуховская Г. Ф., Деркач Л. А. Содержание свободного гепарина при бронхиальной астме. В кн.: Аллергия в клинике и эксперименте. Киев, 1968, с. 117.
- Говоров Д. А. Анафилактический шок у новорожденного, развившийся при лечении антибиотиками. Акуш. и гинек., 1965, 4, 145.
- Готлиб В. О. Длительное наблюдение за редким случаем аллергии. Врач. дело, 1958, 4, 421.
- Гофман М. А., Шлычков А. В. О множественной некролитической токсикодермии типа синдрома Лайла. Сов. мед., 1968, 8, 139.
- Гофунг И. И., Казьмина А. А. О влиянии сукцинилхолина на сердечно-сосудистую систему. Сов. мед., 1970, 2, 138.
- Грекова Г. Н. Влияние пенициллинотерапии на некоторые клинические проявления и иммунобиологические показатели при скарлатине: опыт ее иммунохимиотерапии. Дисс. канд. Харьков, 1962.
- Грицоте Л. А. К вопросу о механизме бластомогенного действия уретана. Вопр. онкол., 1955, 2, 671.
- Губергриц А. Я. Феномен местного лейкоцитоза в клинике внутренних болезней и его диагностическое значение. Клин. мед., 1959, 10, 32.
- Гурвич З. Г. Нерациональные и затруднительные рецепты. М., 1960.
- Гурович И. Я., Райский В. А., Магалив А. Ю. Побочные и отрицательные виды действия нейролептических лекарственных средств. Методическое письмо. М., 1960.
- Гусева Н. Г. Клиника системной склеродермии. Дисс. канд., М., 1961.
- Давиденков С. Н. Эволюционно-генетические проблемы невропатологии. М., 1947.
- Дайняк Л. Б. Вазомоторный ринит. М., 1966.
- Деркач Л. А. Изменения свертывающей системы крови при бронхиальной астме и диффузном пневмосклерозе с реактивным бронхоспазмом. В кн.: Аллергия в клинике и эксперименте. Киев, 1968, с. 112.
- Домбровская Ю. Ф. К вопросу рационального применения антибиотиков в педиатрии. Педиатрия, 1959, 1, 5.
- Дубинский А. А., Лебедев С. В. Клиническое применение бета-блокаторов. Клин. мед., 1970, 1, 7.
- Дубровина Н. А., Каштанова М. Г. Результаты клинического испытания препарата гистаглобулина. Врач. дело, 1970, 5, 82.
- Дэвис Дж. Связь между химической структурой, фармакодинамическим действием и чувствительностью к лекарственным препаратам. В кн.: Аллергия к лекарственным веществам. М., 1962, с. 220.
- Дышко А. С. О кожном зуде. Сов. мед., 1966, 4, 125.



- Евсеев В. А. Физиологический анализ аллергических реакций на стрептококк в связи с проблемой патогенеза ревматизма. Дисс. М., 1968.
- Ельяшевич Я., Хавигер Я. Об устойчивости к антибиотикам выделенных в Польше штаммов золотистого стафилококка. Бюлл. ВОЗ, 1966, 35, 242.
- Ермольева З. В. Антибиотики, интерферон, бактериальные полисахариды. М., 1968.
- Желтаков М. М., Сомов Б. А. Аллергия к лекарственным веществам. М., 1968.
- Загидуллин З. Ш., Майргойз Е. М. Случай анафилактического шока при применении бициллина. Сов. мед., 1964, 1, 147.
- Зайцев В. М., Косилов В. Ф. Летальный исход от шока после внутривенного введения глюкозы с витаминами С, В<sub>1</sub>. Казанский мед. ж., 1963, 5, 84.
- Зеликман Т. Я. К клинике и лечению патологических состояний, возникающих при назначении несовместимых антидепрессантов. Ж. неврол. и псих., 1968, 68, 95.
- Змызгова А. В. Функциональное состояние печени при лекарственной болезни у больных брюшным тифом, леченных антибиотиками. Сов. мед., 1958, 2, 121.
- Иванов Ф. К. Сывороточная болезнь и побочные осложнения при лечении антибиотиками. М., 1967.
- Ицков Э. Я. Игло-терапия хронической ринопатии аллергической природы. В кн.: Аллергия и реактивность организма. Т. 2. Москва — Львов, 1969, с. 175.
- Ишимова Л. М. Тучные клетки как аппарат аллергической реактивности. В кн.: Проблемы реактивности в патологии. М., 1968, с. 101.
- Йонаш В. Частная кардиология, II. Прага, 1963.
- Казначеев В. Термистография. «Медицинская газета» от 26/XI 1968 г.
- Каламкарян А. А. Токсико-аллергический эпидермальный некролиз (Syndrom Lyell). Сов. мед., 1965, 7, 77.
- Калашайтите Л. И. Внезапная смерть и реанимация больных. Автореф. дисс. канд. Каунас, 1969.
- Каришева К. А. Побочные явления, развивающиеся при лечении антибиотиками. Вестн. дерматол. и венерол., 1956, 3, 38.
- Карпенко Г. А., Туркевич Н. М. Антагонизм лекарственных веществ и их несовместимые сочетания. Киев, 1958.
- Картамышев А. И. Явления парааллергии при применении пенициллина. Врач. дело, 1947, 4, 287.
- Кассирский И. А., Вайсберг Г. Е., Аскарлов У. А. К вопросу о токсикоаллергическом действии антибиотиков и их влиянии на кроветворную систему. Клин. мед., 1955, 7, 8.
- Кассирский И. А., Вайсберг Г. Е., Аскарлов У. А. Побочное действие при применении антибиотиков. В кн.: Антибиотики, экспериментально-клиническое изучение. М., 1956, с. 291.
- Кассирский И. А., Милевская Ю. Л. Современные аспекты побочного действия антибиотиков и его профилактика. Клин. мед., 1963, 11, 7.
- Кассирский И. А., Милевская Ю. Л. Очерки современной клинической терапии. Ташкент, 1966.
- Кассирский И. А. и др. Острая гемолитическая анемия. «Медицинская газета» от 21/VI 1968 г.
- Катинас Е. А. Материалы к диагностике и комплексному лечению рака желудка. Дисс. канд. Вильнюс, 1969.
- Кашкин П. Н. Кандидозы. М., 1958.
- Кашкин П. Н., Некачалов В. Я. Опыт лечения и предупреждения кандидозных осложнений антибиотической терапии. В кн.: Клиническое применение антибиотиков. М., 1966, с. 150.
- Кеммерер Г. Аллергические диатезы и аллергические заболевания. М. — Л., 1936.
- Коган Б. Б. Бронхиальная астма. М., 1959.



- Коган Б. Б. Проблема аллергии в клинике внутренних болезней. В кн.: Вопросы аллергии. М., 1961, с. 151.
- Кокушина Т. М. Антибиотики и иммунитет. М., 1963.
- Колпаков Ф. И. Об особенностях заболеваемости профессиональными дерматозами. Сов. мед., 1968, 2, 110.
- Кондратас А. А. Роль некоторых биологически активных веществ (ацетилхолина, гистамина, гепарина, серотонина) в развитии анафилактической реакции. Автореф. дисс. канд. Каунас, 1966.
- Копзон И. И., Орлова К. А. Фиксированная сульфаниламидная эритема слизистой ротовой полости. Стоматология, 1956, 1, 5.
- Конюхов Б. Генетическая опасность радиации. «Медицинская газета» от 16/VIII 1963 г.
- Коптева М. М. Абсцессы у детей, вызванные применением пенициллина. Сов. мед., 1956, 4, 50.
- Корепанов А. М. Изменения ЭКГ при пенициллиновом шоке. Тер. арх., 1967, 6, 118.
- Коробков Г. Г. К патогенезу нарушения свертывания крови при гетеротрансфузионном шоке. Автореф. дисс. канд. Саратов, 1954.
- Кочнев О. С. К вопросу об аллергическом панкреатите. Клин. мед., 1968, 5, 49.
- Кравченко А. Т. Роль аллергии в реактивности организма на введение биологических препаратов. Вестн. АМН СССР, 1964, 10, 52.
- Крайн Л. Клиническая иммунология и аллергия. М., 1966.
- Кривоглаз Б. А. Побочные явления при лечении антибиотиками. Врач. дело, 1961, 2, 76.
- Крыштальская Л. Р., Мичалина П. Ф. Динамика чувствительности к антибиотикам стафилококков. Врач. дело, 1963, 12, 112.
- Кудлай Д. Г., Чубуков В. Ф. Эпидемическая лекарственная устойчивость бактерий. Генетика, 1968, 5, 138.
- Кукес В. Г., Вольфсдорф Н. Ю. Два случая идиосинкразии к пенициллину. Клин. мед., 1958, 11, 146.
- Куница Л. Д. Содержание натрия в плазме крови и моче у больных гипертонической болезнью при лечении гипотиазидом. Клин. мед., 1968, 6, 106.
- Купчинскас Ю. К. О действии ПАСК при туберкулезе. Пробл. туб., 1954, 5, 41.
- Купчинскас Ю. К. Клиника и иммунология аутоаллергических заболеваний и лекарственной аллергии. М., 1963.
- Купчинскас Ю. К. Аутоаллергия во внутренней клинике. Клин. мед., 1964, 1, 6.
- Купчинскас Ю. К. Вопросы диагностики и классификации лекарственной аллергии. Клин. мед., 1966, 7, 3.
- Купчинскас Ю. К. Некоторые закономерности реакции организма и их значение в клинике. Клин. мед., 1967, 10, 10.
- Купчинскас Ю. К. Некоторые закономерности развития сенсибилизации при медикаментозной аллергии. В кн.: Материалы Эстонской республиканской конференции по аллергологии. Тарту, 1967, с. 27.
- Купчинскас Ю. К. К вопросу о классификации побочного действия лекарств. Тер. арх., 1969, 8, 5.
- Купчинскас Ю. К. Феномен неспецифической сенсибилизации кожи. В кн.: Вопросы аллергии. Каунас, 1970, с. 72.
- Купчинскас Ю. К., Кабашиинскене Г. А. Некоторые вопросы профилактики рецидивов ревматизма при повышенной чувствительности к бициллину. Тезисы докладов Всесоюзной ревматологической конференции. М., 1964.
- Купчинскас Ю. К., Кабашиинскене Г. А. Некоторые вопросы дальнейшего усовершенствования противорецидивного лечения ревматизма. Труды III съезда терапевтов БССР. Минск, 1967, с. 230.
- Купчинскас Ю., Кемпинскас В. Фармакологическая несовместимость. «Медицинская газета» от 6/III 1970 г.



- Купчинскас Ю. К., Шмигельскене Н. И. Феномен местной эозинофилии. Тер. арх., 1970, 6, 29.
- Купчинскас Ю., Василяускас Б., Япертене Л. Профессиональная сенсibilизация и ее профилактика у медицинских работников. В кн.: Материалы научной конференции по вопросам оздоровления условий труда, снижения заболеваемости и травматизма на производстве. Вильнюс, 1970, с. 48.
- Купчинскас Ю. К., Шмигельскене Н. И. Исследование клеточного иммунитета при аллергических заболеваниях. В кн.: Вопросы аллергии. Каунас, 1970, с. 75.
- Купчинскас Ю. К., Шмигельскене Н. И. Диагностическое значение кожных проб при лекарственной аллергии. Врач. дело, 1970, 8, 4.
- Кушелевский Б. П., Кокосов А. Н. Клиническое изучение ипразида при стенокардии. Кардиология, 1961, 5, 46.
- Куршаков Н. А. Аллергические заболевания периферических сосудов. М., 1962.
- Лазарев Н. В., Напалков Н. П. К проблеме изучения профессиональных новообразований и канцерогенности вновь вводимых в промышленность веществ. Гиг. труда и проф. забол., 1962, 6, 5.
- Лазарев Н. В., Асадов Д. А. О влиянии некоторых пиримидиновых производных на бластомогенное действие уретана. Вопр. онкол., 1967, 13, 56.
- Лашас В. Л. Передача аллергического состояния матерью. Вестн. АМН СССР, 1963, 4, 38.
- Лебедева З. Г. Случай лекарственной болезни с многосимптомным течением. Врач. дело, 1966, 4, 126.
- Леконт Ж. Реакции повышенной чувствительности, связанные с освобождением гистамина в организме человека. В кн.: Аллергия к лекарственным веществам. М., 1962, с. 274.
- Лериш Р. Основа физиологической хирургии. М., 1961.
- Лернер И. П. Клиническая характеристика аллергических поражений миокарда. Врач. дело, 1964, 5, 38.
- Лернер И. П. Аллергические заболевания дыхательного аппарата. Дисс. докт. Киев, 1967.
- Лернер И. П. Эозинофилия как клинико-гематологический признак аллергических состояний. В кн.: Проблемы реактивности в патологии. М., 1968, с. 132.
- Лернер И. П. Острый отек легких аллергического происхождения. В кн.: Аллергия в клинике и эксперименте. Киев, 1968, с. 98.
- Лернер И. П., Брусиловский Е. С. Аллергические эозинофильные заболевания. Киев, 1961.
- Либов А. Л. Побочные действия антибиотиков. М., 1958.
- Либов А. Л. Ошибки и опасности при лечении инфекционных болезней у детей. М., 1966.
- Лихачев А. Г., Гольдман И. И. Хронические аллергические риносинуситы. М., 1967.
- Лихачев А. Я. Комбинированное действие канцерогенных веществ. Вопр. онкол., 1968, 14, 114.
- Личко А. Е. Анафилактическая реакция на инсулин в виде отека легких. Врач. дело, 1963, 2, 140.
- Логинов А. В. О повышении неспецифической резистентности организма антибиотиками. В кн.: Клиническое применение антибиотиков. М., 1966, с. 73.
- Лысов В. П., Оржешковский В. В., Шилева Г. И. Анафилактический шок при повторном применении адренокортикотропного гормона (АКТГ). Клин. мед., 1963, 6, 140.
- Маневич А. З., Альтшуллер Р. А. Фторотановый наркоз. М., 1966.
- Марков Х. М. Аллергическая сенсibilизация и неврогенная гипертония. София, 1967.
- Машкиллейсон А. Л., Пискунова Е. И. О болезни Лайла (токсический эпидермальный некролиз). Сов. мед., 1965, 7, 75.



- Медуницын Н. В. Механизмы развития аллергии замедленного типа. В кн.: Вопросы современной аллергологии. М., 1969, с. 3.
- Меделяновский А. Н. О роли нервной системы в изменениях деятельности сердца при анафилактическом шоке. В кн.: Вопросы иммунопатологии. Труды III Всесоюзной конференции патофизиологов в Свердловске 4—9/VII 1960 г. М., 1963, с. 168.
- Меерзон Ф. З. и др. Механизм кардиотонического действия сердечных гликозидов. Л., 1968.
- Мейлер Л. Артерииты, вызванные лекарственными препаратами. В кн.: Аллергия к лекарственным веществам. М., 1962, с. 333.
- Мельников Е. Л. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к туберкулоостатическим препаратам первого и второго ряда, ее клиническое и эпидемиологическое значение. Автореф. дисс. докт. Душанбе, 1967.
- Милашене А. Данные исследования кокковой микрофлоры носоглотки персонала и воздуха помещений Республиканской Каунасской клинической больницы. Труды Каунасского мед. ин-та, 1961, т. 10, с. 105.
- Милашене А. Стрептококковая микрофлора носоглотки и распространение ревматизма в коллективах учащихся. В кн.: Материалы XV научной конференции преподавателей Каунасского мед. ин-та. Каунас, 1965, с. 99.
- Милевская Ю. Л. Кортикостероидные гормоны. В кн.: Очерки современной клинической терапии. Ташкент, 1966, с. 239.
- Михайловский Г. Е., Козлов Ю. П. Включение молекул полициклических углеводов в дыхательную цепь как один из основных механизмов химического канцерогенеза. Биофизика, 1967, 12, 938.
- Михельсон В. А. Опасности и осложнения, связанные с применением мышечных релаксантов. Вестн. АМН СССР, 1968, 10, 38.
- Навашин С. М., Семич А. И., Петрова М. А. Препараты резерва и их место в современной антибиотикотерапии. В кн.: Клиническое применение антибиотиков. М., 1966, с. 58.
- Неробеев В. Д. Тяжелая аллергическая реакция после однократного введения стрептомицина. Антибиотики, 1964, 9, 764.
- Никитина Т. А. Анафилактоидная реакция на внутрикожное введение адренкортикотропного гормона. Вестн. дерматол. и неврол., 1960, 3, 12.
- Новицкий А. С. Аллергическая реакция на внутрикожное введение стрептомицина. Клин. мед., 1964, 10, 133.
- Ногаллер А. М., Трубников Г. А. Аллергические реакции у больных хроническим колитом. В кн.: Материалы конференции по проблеме «Аллергия и аутоаллергия». Баку, 1963, с. 160.
- Падегимас Б. Послешоковый период и повторный анафилактический шок. В кн.: Материалы XVIII научной конференции преподавателей Каунасского мед. ин-та. Каунас, 1968, с. 271.
- Падегимас Б. И. Экспериментальные данные о механизме развития анафилаксии. Автореф. дисс. докт. Каунас, 1968.
- Павлов И. П. Полное собрание трудов. Т. 2. М. — Л., 1946.
- Павлов И. П. Полн. собр. соч. Т. 3, кн. 2. М. — Л., 1951.
- Паничев А. Ф. О так называемой пенициллиновой эпилепсии в клинике. Воен.-мед. ж., 1961, 5, 37.
- Петров И. Гипоксия. В кн.: Б. М. Э. Т. 7. М., 1958, с. 204.
- Пилипчук Н. С. Наблюдение редкого побочного действия фтивазида и стрептомицина. Врач. дело, 1961, 3, 128.
- Планельес Х., Харитонов А. Побочные явления при антибиотикотерапии бактериальных инфекций. М., 1965.
- Подобедов В. Б. Значение аллергии в клинике хронических гепатитов и холециститов. Автореф. дисс. канд. Киев, 1967.
- Покровский В. И. Побочное действие синтомицина у больных брюшным тифом. Клин. мед., 1957, 2, 83.
- Полоцкая Е. Л., Левина С. И. Об изолированном аллергическом миокардите. Сов. мед., 1964, 1, 50.



- Польнер А. А. Современные методы специфической диагностики и терапии аллергических заболеваний. Сов. мед., 1961, 3, 71.
- Помосов Д. В., Сластухин М. А., Ерюхин И. А. О двух случаях анафилактического шока после введения бициллина. Клин. мед., 1962, 1, 141.
- Попов Л. Синтетическая дерматология. София, 1963.
- Попхристов П. Кожные болезни в детском возрасте. София, 1963.
- Постников В. В. Случай непереносимости пенициллина с общей тяжелой реакцией. Воен.-мед. ж., 1958, 5, 84.
- Пргообразсенский Б. С., Дайняк Л. Б., Тарасов Д. И., Богомильский М. Р. Аллергические заболевания верхних дыхательных путей. М., 1969.
- Пытель А. Я. О побочных токсических реакциях при антибиотикотерапии хирургических заболеваний. Хирургия, 1955, 10, 55.
- Рабинович М. В. Йодные контактные дерматиты и их профилактика. Дисс. канд. М., 1960.
- Рапопорт И. А. Специфичность химического мутагенеза. М., 1968.
- Римкевичуте В. Б. Изменение реактивности гладкомышечных органов (кишок и матки) в анафилактической реакции. Автореф. дисс. канд. Вильнюс, 1954.
- Рич А. Тканевые реакции, вызванные повышенной чувствительностью к лекарственным препаратам. В кн.: Аллергия к лекарственным веществам. М., 1962, с. 285.
- Ростапшов М. Ф. Явления лекарственной болезни при применении биомидина. Сов. мед., 1958, 10, 48.
- Руднев Г. П. Комплексное лечение инфекционных больных антибиотиками и кортикостероидами. В кн.: Клиническое применение антибиотиков. М., 1966, с. 115.
- Рудык Б. И. Углеводный обмен и активность альдолазы сыворотки крови при бронхиальной астме. Тезисы докладов научной конференции, посвященной вопросам аллергии. Киев, 1964, с. 124.
- Рутштейн И. С. Ложные острые хирургические синдромы в клинике аллергических состояний. Клин. мед., 1953, 31, 10.
- Сазыкин Ю. О. Биохимические основы действия антибиотиков на микробную клетку. М., 1965.
- Саксонов П. П. и др. Особенности действия лекарственных веществ при острой лучевой болезни. Воен.-мед. ж., 1963, 1, 44.
- Сахаров Ю. П. О токсическом действии стрептомицина на мозговые оболочки. Клин. мед., 1965, 12, 69.
- Северова Е. Я. Неспецифические реакции больных на лекарства. М., 1969.
- Северова Е. Я., Теплухин В. М. Анафилактический шок вследствие sensibilization к хлористому кальцию. Сов. мед., 1969, 5, 141.
- Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М., 1960.
- Семендаева М. Е., Розанова Л. Б., Лапкина Г. В., Безprozванный Б. К. Клинико-морфологические сопоставления при токсико-аллергических гепатитах лекарственного генеза и эпидемическом гепатите. Сов. мед., 1968, 12, 9.
- Сорес Т. С., Кудряшова Л. П. К вопросу об эозинофильных пневмониях. Тер. арх., 1968, 5, 111.
- Спейрс Р. Как на клетки нападают антигены. В кн.: Молекулы и клетки. М., 1966, с. 107.
- Спектор А. М. Тяжелое осложнение после введения бициллина. Клин. мед., 1961, 9, 133.
- Сперанский А. Д. Элементы построения теории медицины. М., 1937.
- Степанский Г. А., Селаври Т. В. Некоторые актуальные проблемы лекарственной токсикологии. В кн.: Итоги науки. Фармакология — Химиотерапевтические средства — Токсикология: побочное действие лекарств. М., 1969, с. 7.
- Сура В. В., Соколова В. П., Калитеевский П. Ф. Диффузный миокардит как проявление лекарственной непереносимости. Сов. мед., 1956, 5, 45.
- Сушко Г. Т. Реактивность к фармакологическим препаратам при диэнцефальной патологии. Клин. мед., 1966, 5, 18.



- Тараканов Е. И. Нейросекреция в норме и патологии. М., 1968.
- Тареев Е. М. Лекарственная болезнь, аналог сывороточной болезни. Сов. мед., 1955, 3, 3.
- Тареев Е. Лекарственная болезнь. В кн.: Б.М.Э. Т. 15, М., 1960, с. 752.
- Тареев Е. М. Коллагенозы. М., 1965.
- Тареев Е. М. Проблема побочного действия лекарств. Клин. мед., 1968, 9, 3.
- Тареев Е. М. Лекарственные синдромы. Сов. мед., 1968, 9, 3.
- Тареев Е. М., Северова Е. Я. Поражение почек при лекарственной болезни. Врач. дело, 1963, 5, 10.
- Тареев Е. М., Северова Е. Я. Лекарственные ретикулозы. Сов. мед., 1967, 1, 10.
- Терещенко Ю. А. Анафилактический шок при проведении аппликационной кожной пробы с антибиотиками. Сов. мед., 1969, 8, 137.
- Тимаков В. Д. Генетика и медицина. Генетика, 1968, 1, 148.
- Трубников Г. В., Фомин А. А. Содержание железа, меди, марганца, алюминия и хрома в сыворотке крови при воспалительных заболеваниях легких и бронхиальной астме. Сов. мед., 1968, 6, 137.
- Туробов В. А. Острый отек мягких тканей полости рта и верхних дыхательных путей при применении пенициллина. Стоматология, 1958, 6, 60.
- Тушинский М. Д., Ярошевский А. Я. Болезни системы крови. М., 1959.
- Тыдельская И. Л., Черномордик А. Б. Антибиотикотерапия инфекций, вызываемых стрептококками группы Д (энтерококками) и стафилококками. Киев, 1967.
- Усман В. Б. Лейкемоидная реакция эозинофильного типа у больной ревматизмом при лечении фонуритом. Вопр. ревматизма, 1962, 3, 82.
- Усманов Н. У. К вопросу о побочных токсических реакциях при пенициллинотерапии. Здравоохр. Таджикистана, 1957, 4, 28.
- Фарбер М. А., Воробьев А. А., Шофер Ю. И. Диагностическая и экспериментальная ценность местного и сегментарного корешкового лейкоцитоза при пояснично-крестцовом радикулите. Клин. мед., 1969, 9, 108.
- Федорова В. И. Проблемы атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии. Труды IV Всесоюзного съезда патологоанатомов 20—24/IX 1965 г. Кишинев-М., 1965, с. 425.
- Филиппова Л. М. Генетическая активность талидомида. Вестн. АМН СССР, 1965, 3, 74.
- Фролов А. Ф. Побочное действие антибиотиков в связи с различным состоянием печени у больных острой дизентерией. Врач. дело, 1959, 2, 147.
- Фунтова Л. В. О некоторых осложнениях от антибиотиков. Хирургия, 1968, 9, 94.
- Харитонов О. И. Случай тяжелой непереносимости стрептомицина, закончившийся смертью. Сов. мед., 1959, 8, 116.
- Цигельник А. Я. Эозинофильная пневмония. В кн.: Болезни системы дыхания. Л., 1960, с. 202.
- Цончев В. Т. Аллергология. София, 1966.
- Чалмерс Дж. Мегалобластическая анемия при лечении противосудорожными препаратами. В кн.: Аллергия к лекарственным веществам. М., 1962, с. 32.
- Чернух А. М. Механизмы возникновения лекарственной аллергии и фармакотерапия аллергических состояний. Вестн. АМН СССР, 1964, 10, 62.
- Чечель А. П. Влияние дифенина на слизистую оболочку десен. Ж. невропат. и психиатр., 1970, 8, 275.
- Шамардин Н. А., Херинг Л. Х. О применении гистаглобина при лечении и профилактике профдерматозов. В кн.: Материалы Эстонской республиканской конференции по аллергологии. Тарту, 1967, с. 78.
- Шамарин Г. И. О побочных явлениях лекарственной терапии. М., 1966.
- Шинский Г. Э., Тимофеева Е. Д. Появление красной волчанки у больных дерматомикозами, лечившихся гризеофульвином. Сов. мед., 1968, 8, 92.



- Шлапоберский В. Я. Побочное действие и осложнения при применении антибиотиков. Хирургия, 1957, 12, 93.
- Шмелев Н. А. Побочные явления от антибактериальных препаратов при туберкулезе и методы их устранения. Сов. мед., 1960, 5, 43.
- Шорин В. А. Осложнения, вызванные антибиотиками. М., 1958.
- Шульцев Г. П. Об острых пневмониях при кортикостероидной терапии. Сов. мед., 1967, 1, 35.
- Щерба М. Л. Семейные аллергические заболевания. Клин. мед., 1959, 5, 19.
- Эйнис В. Л., Туганова В. Е., Амиантова М. А., Дубровская М. М. Кислородная недостаточность и лекарственная аллергия при химиотерапии туберкулеза. Пробл. туб., 1968, 5, 25.
- Юдаев Н. Механизм действия гормонов. «Медицинская газета» от 6/II 1968 г.
- Юренев П. Н., Меркулов М. Ф., Самойлова Л. Н. Аллергия и идиосинкразия к лекарственным веществам. Тер. арх., 1968, 9, 3.
- Яковлева С. М. Токсико-аллергический энцефалит, вызванный воздействием антибиотиков. Врач. дело, 1965, 12, 119.
- Якунер С. А. Побочные явления при пенициллинотерапии. Врач. дело, 1957, 3, 255.
- Янушкевичус З. И., Кяулейкис Н. И. К вопросу о побочном действии антибиотиков. Клин. мед., 1960, 11, 72.
- Ясиновский М. А. и др. Клиническое применение сульфаниламидных мочегонных. Киев, 1968.
- Яхнин Г. М. О фиксированных сульфаниламидных эритемах. Врач. дело, 1955, 1, 67.

- Aaron L., Thomas S., Carot K. A localized Arthus-type hypersensitivity reaction to penicillin. Ann. Allergy, 1968, 26, 4, 206.
- Adamkiewicz V. W. Glycemia and immune responses. Canad. Med. Assoc. J., 1963, 88, 15, 806.
- Agress C. M. Atebrine as a cause of fatal exfoliative dermatitis and hepatitis. J.A.M.A., 1949, 131, 14.
- Akoun G., etc. Un d'encephalopathies des tuberculostatiques. Sem. d. hôp. Paris, 1969, 45, 2612.
- Alarcon-Sergovia D. Drug-induced lupus syndromes. Mayo Clin. Proc., 1969, 44, 9, 664.
- Allen A. C. The Kidney. Medical and surgical diseases. New York, 1962.
- Arnold W. Aktuelle Probleme der forensischen Toxikologie. Pharmazie, 1968, 23, 45.
- Bankl H., Jellinger J. Schocktod nach oraler Penicillineinnahme. Wien. klin. Wschr., 1968, 3, 43.
- Barth L., Meyer M. Moderne Narkose. Berlin, 1968.
- Beregi E., Simon J. Idős, és fiatal állatok leghorább allergiás ér — elváltozásainak összehasonlító morfológiai vizsgálata. Rheum., balneol., allergol., 1967, 2, 107.
- Berger A. J., Eisen B. Feasibility of skin testing for penicillin sensitivity: study of 1000 cases. J.A.M.A., 1955, 159, 3, 91.
- Bernreiter E. Elektrokardiogramm of patient in anaphylactic shock. J.A.M.A., 1959, 170, 14, 1628.
- Bestvater G., Langsch H. Anaphylaxie nach intravenöser Insulinapplikation. Innere Medizin, 1964, 3, 105.
- Beutler E. Drug-induced hemolytic anemia. Pharmacol. rev., 1969, 21, 1, 73.
- Biedl. Цит. по Julesz и Winkler. В кн. Allergie und allergische Erkrankungen, Bd 2. Budapest, 1959.
- Binder M. J. et al. Цит. по Г. А. Александер. Осложнения при лекарственной терапии. М., 1958.



- Bismuth C. etc.* Intoxication par l'imipramine avec insuffisance cardiaque aiguë. *Presse med.*, 1968, 76, 2277.
- Blackhall I. etc.* Drug-induced neonatal myasthenia. *J. obstet. gynaec. Brit. Cwlth.*, 1969, 76, 157.
- Bodechtel G.* Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. 2. Aufl. Stuttgart, 1963.
- Boer H. N. M., Unnik J. A. M.* Necrotizing colitis in patients undergoing long-term treatment with phenothiazine derivatives. *Arch. chir. Neerl.*, 1968, XX, 2.
- Boor W., de.* *Pharmakopsychologie und Psychopathologie.* Berlin, 1956.
- Borda J. T. etc.* Studies of drug usage in five Boston hospitals. *J.A.M.A.*, 1967, 202, 506.
- Bray G.* Цит. по Niemand — Anderssen. В кн.: *Praktikum der allergischen Krankheiten.* Leipzig, 1958, S. 148.
- Braun R. N.* Schwere «vegetative Anfälle» mit einer Hitzeaura mit Hitzendauersepsation und einer bisher unbekannten neurotonischen Reaktion während einer Irgapyrin — Behandlung. *Wien. klin. Wschr.*, 1958, 6, 103.
- Bresciani F., Auricchio F.* Subcellular distribution of some metallic cations in the early stages of liver cancerogenesis. *Cancer. res.*, 1962, 22, 1284.
- Brisou J.* Antibiotiques et synthèse des complexes B. La selection en chaîne. *Presse med.*, 1953, 61, 748.
- Brücke F.* Über Gefahren, die bei therapeutischen Anwendung von Arzneimischungen entstehen können. *Wien. klin. Wschr.*, 1966, 78, 221.
- Bugár-Mészáros K.* Allergische Erkrankungen des Herzens und des Gefäßsystems. В кн.: *Allergie und allergische Erkrankungen*, Bd. 2. Budapest, 1959, S. 161.
- Businco L.* Die pathologische Anatomie der Allergie. *Allergie u. Asthma*, 1959, 5, 1, 48.
- Calnan C. D.* Contact dermatitis from drugs. *Proc. roy. Soc. Med.*, 1962, 55, 39.
- Cappelaere P.* Les incidents et accidents des chimiothérapie des cancers. *Clinique*, 1970, 65, 39.
- Cant S.* Iatrogenic eye diseases. *Practitioner*, 1969, 1212, 787.
- Catan R.* Цит. по Т. Ташев и др. *Болезни желудка, кишечника и брюшины.* София, 1964, с. 157.
- Cayeux P.* Le échecs de l'antibiothérapie en pratique medicale. *Presse med.*, 1966, 74, 1859.
- Chladek Vl.* Die Beteiligung der Allergie in der Menieresche Krankheit. *Allergie u. Asthma*, 1964, 10, 1, 23.
- Chroscielewski E., Marcinkowski T.* Tödliche Komplikationen bei anwendung von Antibiotika im gerichtsärztlichen Aspekt. *Z. ärztl. Fortbild.*, 1964, 14, 825.
- Clarke C. A.* *Genetics for clinician.* 2-d Ed. Oxford, 1965.
- Cluift L. E., Thornton G. F., Leidl L. G.* Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. *J.A.M.A.*, 1964, 188, 976.
- Comaish S.* A case of hypersensitivity to corticosteroids. *Brit. J. Dermatol.*, 1969, 81, 12, 919.
- Coricciati L., Friggeri L.* Epidermolisi necrosante acuta da allergia penicillina (Sindrome di Lyell). *Minerva Dermatol.*, 1962, 37, 4, 150.
- Cseftalvay F.* Die neuen halbsynthetischen Penicilline Methycillin und Oxacyllin. *Z. ärztl. Fortbild.*, 1965, 59, 18, 993.
- Danilovic V., Ljaljevic M.* Unsere Beobachtungen über die Arzneimittellergie mit besonderer Berücksichtigung der Penicillin- und Vitamin-B<sub>1</sub>-Allergien. *Allergie u. Asthma*, 1965, 11, 4, 185.
- Delineau M. A., Bourcier J.* Arrêt circulatoire consecutif à une injection d'iode et de thiamine. *Cah. Anesth.*, 1967, 15, 8, 1045.
- Dennig H., Kottel J.* Über Antibiotika — Nebenwirkungen. *Dtsch. med. Wschr.*, 1967, 92, 1426.

Dent C.  
Dhar H.  
to t  
351.  
Dinu I.  
aler  
Dogliott  
Der  
Dohn  
1965  
Dölle W.  
digu  
sple  
Dupaix-  
des  
Durant  
973.  
Eisenrei  
lol.  
Ebkeles  
Erdmann  
Evans D.  
Fabre R.  
Falconer  
1966  
Fanzago  
ricla  
Fehér E.  
cillin  
Feinberg  
fatal  
Fekety F.  
1968,  
Filipp G.  
Reak  
Findeisen  
Respi  
Herz  
Kran  
Fitzgeral  
Ther.  
Friend D.  
111.  
Frühwald  
für S  
Fuchs E.  
tion,  
Gemählich  
rurgie  
Gertler H.  
Beruf  
Gibel W.  
und  
Ges.  
Girard J.  
tis fo  
1, 23.  
Glober G.  
methy



- Dent C. E. Emergency treatment of hypercalcemia. *Lancet*, 1967, 11, 613.
- Dhar H. L., Sanyal R. K., West C. B. The relation of the blood sugar level to the severity of anaphylactic shock. *Brit. J. Pharmacol.*, 1967, 31, 2, 351.
- Dinu I. V. Factori nespecifici in intretinerea procesului alergic. Rolul paraalergici in alergie. *Viata med.*, 1964, 10, 6, 419.
- Dogliotti M. An Instance of fatal reaction to the penicillin scratch-test. *Dermatolog.*, 1968, 136, 6, 489.
- Dohn W. Beitrag zur Frage der Chloramphenicolkontaktallergie. *Hautarzt*, 1965, 4, 174.
- Dölle W., Martini G. A. Zusammenstellung von Arzneimitteln, die Leberschädigungen mit und ohne Gelbsucht verursachen können. *Acta hepato-splenol.*, 1964, 11, 355.
- Dupaix-Lasseur A. Les antibiotiques dans les produits alimentaires. Méthodes de recherche. *Bull. Ass. Dipl. Microbiol. Nancy*, 1967, 105, 35.
- Durant T. M. Drug problems and Philadelphia plan. *J.A.M.A.*, 1965, 195, 973.
- Eisenreich R. Klinische Erfahrung mit dem beta-Rezeptorblocker Propranolol. *Z. ärztl. Fortbild.* 1970, 64, 529.
- Ebkeles J. Calcium and cancer. *Lancet*, 1962, 11, p. 1097.
- Erdmann G. Allergie — Probleme in Kindesalter. *Lepzig*, 1964.
- Evans D. A. P. Pharmacogenetics. *Am. J. med.*, 1963, 34, 639.
- Fabre R. Le risque thérapeutique. *Presse med.*, 1963, 71, 283.
- Falconer M. W., Patterson H. R., Gustafson E. A. Current drug handbook, 1966—1968. Philadelphia, 1966.
- Fanzago D. G. Studio anatomico-patologico sull'appendicite allergica con particolare riguardo all'eosinofilia locale. *Minerva Ginec.*, 1954, 21, 780.
- Fehér E., Gózonyi M. Erfahrungen mit der Penicillinasebehandlung der Penicillinallergie. *Allergie u. Asthma*, 1961, 1—2, 42.
- Feinberg S. M., Feinberg A. R., Morgan C. F. Penicillin anaphylaxis: non fatal and fatal reactions. *J.A.M.A.*, 1953, 152, 114.
- Fekety F. R. Gastrointestinal complications of antibiotic therapy. *J.A.M.A.*, 1968, 203, 210.
- Filipp G., Szentivanyi A. Zur Frage der Organlokalisation der allergischen Reaktion. *Wien. klin. Wschr.*, 1953, 65, 31, 620.
- Findeisen D. G. R. Allergische Krankheiten der Mundhöhle (S. 107), — des Respirationstraktes (S. 116), — des Verdauungstraktes (S. 130), — des Herzens und der Gefäße (S. 151). В кн.: *Praktikum der allergischen Krankheiten*. Leipzig, 1958.
- Fitzgerald J. D. Perspectives in adrenergic beta-blockade. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1969, 10, 292.
- Friend D. G. Drug reaction committees in hospitals. *J.A.M.A.*, 1962, 181, 111.
- Frühwald R., Hempel H. C. etc. Diagnostisch-therapeutisches Vademecum für Studierende und Ärzte. Leipzig, 1960.
- Fuchs E. Spezifische Desensibilisierung mit Inhalationsantigenen (Indikation, Methoden und Ergebnisse). *Internist*, 1962, 12, 7, 732.
- Gemählich M. Diagnostik und Therapie allergischer Reaktionen in der Chirurgie. *Med. Welt*, 1965, 14, 659.
- Gertler H., Laubstein H. Berufsdermatosen bei Angehörigen den medizinischen Berufe. *Z. ärztl. Fortbild.*, 1965, 5, 251.
- Gibel W., Gummel H. Über das Vorkommen von pflanzlichen Kanzerogenen und kokancerogenen Substanzen in der Umwelt des Menschen. *Dtsch. Ges. wes.*, 1967, 22, 980.
- Girard J. P., Haenni B., Bergoz R., Kapanci Y., Cruhaud A. Lupoid hepatitis following administration of penicillin. *Helv. med. Acta*, 1967, 74, 1, 23.
- Glober G. A., Wilkerson J. A. Cirrhosis following the administration of methyltestosterone. *J.A.M.A.*, 1968, 204, 170.



- Goedde H. W., Schoepf E., Fleischmann D. etc. Pharmakogenetik: Untersuchungen zum Polymorphismus der Acetylierung von Isonikotinsäurehydrasid (INH). Med. Klin., 1964, 59, 1849.
- Goldgraber M. B., Kirsner J. B. The hypersensitive state and the Liver: a critical review. Am. J. Med. Sci., 1961, 241, 1 (1065).
- Goldstein G. Sarcoid reaction associated with phenylbutazone hypersensitivity. Ann. Intern. Med., 1963, 59, I, part. 1, 97.
- Gore I., Saphir O. Myocarditis. A classification of 1402 cases. Am. Heart J., 1947, 34, 827.
- Górski M., Przewdzia J., Jablónska-Kaszewska. Das Serumeisen und Serum Kupfer bei Asthmakranken. Allergie u. Asthma, 1966, 12, 2—3, 123.
- Grabfield G. P. The use of hypnotics. J.A.M.A., 1936, 107, 1381.
- Grant M. Toxicity of the eye. Springfield, 1962.
- Gronemeyer W. Desensibilisierung als Behandlungsmethode. B. kn.: Aktuelle Allergiefragen. Leipzig, 1961, S. 353.
- Grzeskowski J. Uczulenie na podstawowe leki przeciwpłatkowe.
- Gsell O. Nebenwirkungen der Antibiotika. Wien. klin. Wschr., 1965, 77, 553.
- Gupta S. Myocardial infarction following streptomycin anaphylactic reaction. Tubercle, 1957, 38, 416.
- Haber H. Цит. Niemand-Anderssen I. Allergische Krankheiten des urogenitaltraktes. B. kn.: Praktikum der allergischen Krankheiten. Leipzig, 1958, S. 149.
- Hajos M. K. Veränderungen in Verdauungstrakt bei Arzneimittelallergie. Allergie u. Asthma, 1963, 9, 6, 325.
- Hamburger E. Barbiturate use in narcotic addicts. J.A.M.A., 1964, 189, 112.
- Hanes W. J. Tic douloureux: a new theory of ethiology and treatment. Report of 40 cases. J. oral. surg., 1962, 20, 222.
- Hanquet M., Marechal J. Les dangers de l'anesthésie générale chez les hypertendus traités par médicaments antihypertensives. Rev. med. Liège, 1968, 23, 421.
- Harris H., Robson E. B. Screening tests of the «atypical» and «immediate» serum cholinesterase types. Lancet, 1963, II, 218.
- Hanschid F. Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. Leipzig, 1960.
- Haustein U.-F., Kleine-Natrop H. E. Flüchtige Arzneimittlexantheme und ihre aktuellen Ursachen. Allergie u. Asthma, 1967, 13, 5, 221.
- Heidelmann G. Nebenwirkungen der Antibiotika. Z. ärztl. Fortbild., 1969, 63, 57.
- Heil W., Niebauer G. Toxische epidermale Nekrolyze (Lyell). Wien klin. Wschr., 1964, 76, 305.
- Heimann H. Die Scopolaminwirkung. Basel, 1952.
- Heintz R. Erkrankungen durch Arzneimittel. Stuttgart, 1966.
- Hertz R. The role of steroid hormone in the ethiology and patogenesis of cancer. Am. J. Obstet. Gynec., 1967, 98, 7, 1013.
- Henssge R. Beitrag zur allergischen Hepatitis (Hepatitis bei Kodeinallergie) Z. ges. inn. Med., 1965, 4, 125.
- Herridge C. F., A'Brook M. F. Ephedrine psychosis. Brit. med. J., 1968, 2, 5598, 160.
- Hesse P. G. Bemerkungen zur Vortrag Alfons Krautwald. B. kn.: Beiträge zur modernen Therapie. Jena, 1959, S. 18.
- Hlasičova V., Tichý H. Latente Bronchialspasmen bei allergischen Schnupfen. Allergie u. Asthma, 1962, 8, 4—5, 213.
- Hoigné R. Therapie der bedrohlichen allergischen Reaktionen. Schweiz. med. Wschr., 1963, 10, 408.
- Hoigné R., Biedermann H. P. Prophylaxe und Behandlung des anaphylaktischen Schock. Dtsch. med. Wschr., 1965, 35, 1530.
- Höfs W. Multiple Keloide nach «toxic epidermal necrolysis» (Lyell). Derm. Wschr., 1966, 152, 6, 121.



- Hottinger A.* Risiken der Therapeutischen Massnahmen für die Frucht. Schweiz. med. Wschr., 1963, 93, 207.
- Huber G.* Penicillinschäden des Zentralnervensystems (Cerebrale Arzneimittelallergose und Herxheimersche Reaktion). Dtsch. Z. Nervenheilk., 1954, 6, 460.
- Jaffé R.* Appendicitis eosinofilica. Verh. deutsch. Ges. Path., 1950, 34, 296.
- Jakus M.* Allergické přejavy ako komplikácia v priebehu liečby ACTH. Čas. lek. česk., 1963, 13, 247.
- Jobst K.* Teratogenous changes and tumors in rats following treatment with methylnitroso-urea. Neoplasma, 1967, 14, 435.
- Julesz M., Winkler E.* Die Rolle des Neuroendokrinsystems in der Allergie. B kn.: Allergie und allergische Erkrankungen. Bd. I, Budapest, 1959, S. 369.
- Jung F.* Pharmakogenetik. Zschr. ges. inn. Med., 1969, 24, 9.
- Karl R. Z. etc.* Prophylactic antimicrobial drugs in surgery. New Engl. J. Med., 1966, 275, 305.
- Katsu M. etc.* Steroid induced infection and aspergillosis. J. Jap. Ass. Inf. Dis., 1967, 41, 219.
- Kessel A., Williams A. G.* Psychotropic hypnotic drugs combination. Lancet, 1967, 11, 612.
- Kleinsorge H., Rösner K.* Die Phenothiazinderivate in der Medizin. Jena, 1958.
- Kupcinskas J., Vasiliauskas B.* Medikamentinė alergija. Vilnius, 1968.
- Labram C.* Pharmacogenetique et accidents d'origine medicamenteuse. Concours med., 1970, 92, 2697.
- Lajeunesse B. S.* Véritables et faux effets secondaires des médicaments thymoanaleptiques. Sem. Hôp. Paris, 1968, 44, 3161.
- Landes E., Dathe J.* Ein Beitrag zum Lyell-Syndrom (Toxic epidermal necrolysis). Derm. Wschr., 1964, 149, 11, 276.
- Langer E., Rust S.* Kritisches zur modernen Therapie der Hautkrankheiten. Wien. klin. Wschr., 1958, 38—39, 757.
- Laubenthal F.* Sucht und Missbrauch. Stuttgart, 1964.
- Lehoczky T.* Allergie und Nervensystem. Münch. med. Wschr., 1963, 105, 34, 1635.
- Lelis J.* Raudonoji vilkligė. Vilnius, 1965.
- Levaditi C.* Contributions à l'étude des mastzellen et de la mastzellenleucocytose. Theses, Paris, 1902.
- Lewis A., Hoghughi M.* An evaluation of depression as a side effect of oral contraceptives. Brit. J. Psychiatr., 1969, 115, 697.
- Lowell S. C.* Allergic reactions to sulfanilamide and antibiotic drugs. Ann. intern. Med., 1955, 43, 2, 333.
- Lyons R. H., Balberor H.* Febrile reactions accompanying the administration of sulfathiazole. J.A.M.A., 1942, 118, 955.
- McLeod J.* A testicular response during and following a severe allergic reaction. Fert. a. Steril., 1962, 13, 6, 531.
- Marche J.* Les accidents de la chimiothérapie antituberculeuse. Concours méd., 1970, 92, 3407.
- Markov M., Lozanov G., Kircev P.* Über einen durch Suggestion in wachem Zustand hervorgerufenen und geheilten Urtikariaanfall. Allergie u. Asthma, 1962, 8, 1, 40.
- Mayer R. L.* Die Beziehung zwischen toxischen, allergischen und carcinogenen Eigenschaften aromatischer Amine. Gruppenüberempfindlichkeit gegen Körper von Chinonstruktur. Klin. Wschr., 1958, 36, 885.
- Meyler L.* Side effects of drugs. Amsterdam, 1964.
- Meyler L.* Durch Medikamente verursachte Erkrankungen. Chir. Praxis, 1970, 14, 139.
- Michailov P., Spirov G., Prodanov K.* Enzymveränderungen bei Hohenklimatherapie allergischen Dermatosen. Allergie u. Asthma, 1965, 11, 6, 251.



- Michailov P., Berova N.* Veränderungen der allergischen Reaktivität bei Hautkranken nach Höhenklimatherapie. *Allergie u. Asthma*, 1966, 12, 5—6, 268.
- Мухов Х., Пеев Г.* Вродена идиосинкразия към пеницилин у кърмаче. *Съвр. мед.*, 1963, 14, 5, 52.
- Moeschlin S.* Klinik und Therapie der Vergiftungen. 4. Aufl., Stuttgart, 1964.
- Moore C.* Smoking and cancer of the mouth, pharynx and larynx. *J.A.M.A.*, 1965, 191, 283.
- Morgan A. P.* The pulmonary toxicity of oxygen. *Anesthes.*, 1969, 30, 587.
- Morris N. M., Udry J. R.* Depression of physical activity by contraceptive pills. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1969, 104, 1012.
- Mosonyi L.* Klinische Untersuchungsmethoden. В кн.: *Allergie und allergische Erkrankungen*. Bd. I. Budapest, 1959, S. 497.
- Mosonyi L., Halmy L., Csiky T.* Untersuchungen zur Pathogenese der endogenen Hormonallergie. *Allergie u. Asthma*, 1967, 13, 4, 156.
- Motin J. etc.* Hémolyse aiguë après ingestion de glyceryl-aminophenacé chez un sujet présentant un déficit de G6PD. *Lyon. med.*, 1969, 221, 73.
- Murphy F. D., Kuzma B. F. etc.* Clinicopathologic studies of renal damage due to sulfonamide compounds. *Arch. intern. Med.*, 1944, 73, 433.
- Nakamura Y.* Clinical and experimental studies on antagonism between parathyroid hormone and prednisolone. *J. Nagoya med. ass.*, 1968, 91, 13.
- Niemand-Anderssen I.* Allergische Krankheiten des Urogenitaltraktes (S. 144). В кн.: *Praktikum der allergischen Krankheiten*. Leipzig, 1958.
- Nowak T. S.* Allergie gegen Penicillin und Sulfathiazol als komplizierender Faktor während der Rekonvaleszenz nach Pneumokokken — Meningitis. *Allergie u. Asthma*, 1959, 5, 1, 8.
- O'Driscoll B. J.* Desensitization of nurses allergic to penicillin. *Brit. med. J.*, 1955, 4937, 473.
- Oelssner W.* Ziehle und Aufgaben der klinischen Pharmakologie. *Dtsch. Ges. wes.*, 1967, 22, 1924.
- Ogilvie R. J. etc.* Adverse drug reaction during the hospitalisation. *Can. Med. An. J.*, 1967, 97, 1450.
- Pastinszky I., Kovács M.* Thrombelastographische Untersuchungen bei physikalischer Urtikaria. *Allergie u. Asthma*, 1966, 12, 5—6, 261.
- Perles C.* Les médicaments anti-dépresseurs. *Cliniques*, 1968, 63, 275.
- Perlick E.* Antikoagulantien. VEB Georg Thieme, 1959.
- Phan Cong Minh.* Wpływ rakotwórczy związków arsenu. *Wiad. lek.*, 1966, 19, 1983.
- Pietsch P.* Pathologie und Klinik medikamentöser Schäden des Verdauungskanaals. Jena, 1965.
- Quarles van Ufford W. J.* Bronchialasthma, chronische Bronchitis und Emphysem in der Allergieprüfung. *Allergie u. Asthma*, 1964, 10, 4, 218.
- Raab W.* Dermatologische Aspekte der Arzneimittelallergien in den USA. *Allergie u. Asthma*, 1967, 13, 6, 269.
- Rajka E.* Allergie und allergische Erkrankungen. Bd. 1; 2. Budapest, 1959.
- Reichenberger M.* LE — Blutzellphänomene bei Morbus Lyell. *Hautarzt*, 1965, 7, 318.
- Reilly J. etc.* Le rôle du système neurovégétatif dans les réactions d'hypersensibilité. *Ann. Med.*, 1937, 39, 165.
- Reisman R. E. etc.* Penicillin allergy and desensitization. *J. Allergy*, 1962, 33, 2, 178.
- Reisman R. E., Arbesman C. E.* Systemic allergic reactions due to inhalation of penicillin. *J.A.M.A.*, 1968, 203, 986.
- Roy J. L.* Les ictères médicamenteux. Étude clinique. *Rev. méd. Dijon.*, 1968, 3, 4, 245.
- Rosen F. L.* Sensitivity to streptomycin. Anaphylactic shock with recovery following an intracutaneous test. *J.A.M.A.*, 1948, 137, 1128.
- Rost G. A., Findeisen D. G. R., Niemand-Anderssen J.* *Praktikum der allergischen Krankheiten*. Leipzig, 1958.



- Rowe A. H. Zur Klinik und Therapie von Nahrungsmittelallergien. *Allergie u. Asthma*, 1962, 8, 4—5, 255.
- Rutstein D. D. *etc.* Heparin and human lipid metabolism. *Lancet*, 1969, 1, 1003.
- Rużyłło E. Leki nasercowe i ich praktyczne zastosowanie, Wyd. II. Warszawa, 1968.
- Saragea M., Negru Tr., Vladutiu A., Rotaru N. Rolul ereditatii min astmul bronsic alergic. *Med. interna*, 1966, 18, 1, 1285.
- Schmährl D. Kancerogene Wirkung von Cyclophosphamid und Triazichon bei Ratten. *Dtsch. med. Wschr.*, 1967, 92, 1150.
- Schmidt F. Krebs und Rauchen vom Blickwinkel der Epidemiologie. *Z. ges. Hyg.*, 1967, 13, 44.
- Schneeweiss U. Allgemeine Probleme des infektiösen Hospitalismus. *Dtsch. Ges. wes.*, 1969, 24, 1297.
- Schöngut L., Liskai L. Appendicitis allergica. *Allergie u. Asthma*, 1964, 10, 5, 276.
- Schubert H. Knotige Dermatosen durch Arzneimittel. *Z. ärztl. Fortbild.*, 1967, 61, 22, 1138.
- Schulz K. H. Die chronische Urtikaria. *Med. Welt.*, 1965, 14, 676.
- Schümmelfelder N., Klein H. J., Stuttgart G. Lues II und tödliche Penicillin Anaphylaxie. *Med. Welt*, 1965, 14, 693.
- Sherlock S. Diseases of the liver and the biliary system. 3th Ed. Oxford, 1963.
- Sidenur V. G. Drug toxicity of genetic origin. *J. Indian med. Ass.*, 1969, 52, 18.
- Siegal S. Allergic reactions to antibiotics. *New York J. Med.*, 1965, 55, 16, 2303.
- Singer Z., Stanecka M. Przypadek wstrząsu anafilaktycznego po penicylinie krystalicznej. *Przegl. lek.*, 1961, 3, 143.
- Soehringer K., Schnüppel R. Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Arzneimittel. *Dtsch. med. Wschr.*, 1966, 91, 1892.
- Sönnichsen N. Arzneimittelsensibilisierungen bei Lupus — erythematodes — Kranken. *Allergie u. Asthma*, 1967, 13, 5, 215.
- Spain D. M. The complications of modern medical practices. New York, 1963.
- Spennay J. G. *etc.* Hypoglycemic, hyperosmolar, non ketoacidotic diabetes. A complication of steroid and immunosuppressive therapy. *Diabetes*, 1969, 18, 107.
- Spitzky K. H. Probleme des antibiotischen Therapie. *Wien. klin. Wschr.*, 1965, 77, 602.
- Spreng M. *Allergie und Zahnmedizin*. Leipzig, 1963.
- Stacher A. Schwerste Thrombocitopenie durch ein perorales trijodiertes Galenkontrastmittel. *Wien. klin. Wschr.*, 1966, 16, 286.
- Steinberg A. D. Pulmonary edema following ingestion of hydrochlorthiaside. *J.A.M.A.*, 1968, 204, 9, 825.
- Stüttgen G., Ippen H. *Allergie und Haut*. Leipzig, 1969.
- Tachov T., Hadjidekov G., Nedková-Bratanová N., Yanevá St. Modifications radiologiques dans les enteropathies allergiques. *Acta gastroenterol. belg.*, 1967, 30, 3, 209.
- Telford J. M. Hormonal influences on mediators of allergic reactions. *Intern. Arch. All. a. Appl. Immunol.*, 1969, 36, 1—2, 29.
- Teter J. Zaburzenia hormonalne u mężczyzn. *W.*, 1961.
- Thiede T., Christensen B. Ch. Bladder tumours induced by chlornaphazine. *Acta med. Scand.*, 1969, 185, 133.
- Thiele W. Über allergische Blutkrankheiten. *Folia haematol.*, 1954, 72, 2, 171.
- Touzeau F. *etc.* A propos d'un incident de la lymphographie. *J. Radiol. Elektrol.*, 1969, 50, 242.
- Trenkmann H. Mechanische und medikamentöse Massnahmen bei akuten Herzstillstand. *Z. ges. inn. Med.*, 1969, 24, 30.



- Truhaut R.* Potential carcinogenic hazards from drugs. Evaluation of risks. New York, 1967.
- Uehleke H.* Gegenzeitige Beeinflussung gleichzeitig gegebener Arzneimittel. *Ther. d. Gegenw.*, 1968, 107, 458.
- Uhlir O.* Vysledki monitorovani nežadoucich účinku v nekterych evropskych zemich v letech 1967—1969. *Čas. lek. čes.*, 1970, 109, 18.
- Venulet J.* Powikłania w leczeniu farmakologicznym. W., 1964.
- Waldbott G. L.* «Constitutional» allergic reactions and their prevention. *J.A.M.A.*, 1959, 9, 1173.
- Waller H. D., Löhr G. W., Talatalai M.* Hämolyse und Fehlen von Glucose-6-Phosphatdehydrogenase in roten Blutzellen. (Eine Ferment — Anomalie der Erythrozyten). *Klin. Wschr.*, 1957, 35, 1022.
- Waser P. G.* Nebenwirkungen der Arzneimittel. *Schweiz. med. Wschr.*, 1966, 96, 519.
- Weck A. L., Blum G.* Penicillinallergie. *Schweiz. med. Wschr.*, 1966, 35, 1123.
- Wels A. H., Sax E. G.* Isolated myocarditis probably of sulfonamide origin. *Am. Heart. J.*, 1945, 30, 522.
- Wheeler R. H. etc.* Ocular pigmentation, extrapyramidal symptoms and phenothiazine dosage. *Brit. J. Psychiat.*, 1969, 115, 687.
- Willbrandt W.* Die Bedeutung der Thalidomid — Unfälle. *Schweiz. med. Wschr.*, 1963, 93, 1011.
- Wilson H.* Streptomycine dermatitis in nurses. *Brit. med. J.*, 1958, 5084, 1378.
- Zeh E.* Die Symptome der medikamentös-allergischen myocarditis. *Allergie u. Asthma*, 1963, 9, 4—5, 252.

Пред

Клас

Лекар

Расп

силы

Анти

Анти

Клет

М

Иссл

чинск

Фено

Роль

чинск

Нару

Пато

Алле

силы

Врож

Возр

Пита

Знач

Б. И

Неко

цесса

Неко

Разв

Сост

Фено

Ю.

Диаг

чинс



## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие . . . . .	5
Классификация побочного действия лекарств. Ю. К. Купчинскас . . . . .	7
<b>Лекарственная аллергия . . . . .</b>	<b>19</b>
Распространение лекарственной аллергии. Ю. К. Купчинскас, Б. И. Василяускас . . . . .	19
Антигены. Ю. К. Купчинскас, В. В. Кемпинскас . . . . .	21
Антитела. Ю. К. Купчинскас . . . . .	31
Клеточный иммунитет. Ю. К. Купчинскас . . . . .	32
Местная клеточная реакция. Ю. К. Купчинскас . . . . .	34
Методы исследования клеточного иммунитета. Ю. К. Купчинскас . . . . .	38
Исследование местной лейкоцитарной реакции в мокроте. Ю. К. Купчинскас . . . . .	40
Феномен местной эозинофилии. Ю. К. Купчинскас . . . . .	42
Роль центральной нервной системы в развитии аллергии. Ю. К. Купчинскас . . . . .	48
Нарушения функции эндокринной системы. Б. И. Василяускас . . . . .	51
Патология органов пищеварения. Б. И. Василяускас . . . . .	54
Аллергические заболевания и эндогенная сенсibilизация. Б. И. Василяускас . . . . .	56
Врожденная и наследственная склонность. Б. И. Василяускас . . . . .	56
Возраст и пол. Б. И. Василяускас . . . . .	58
Питание, профессия. Б. И. Василяускас . . . . .	60
Значение сезонности в развитии аллергических заболеваний. Б. И. Василяускас . . . . .	61
<b>Некоторые факторы, влияющие на локализацию аллергического процесса. Ю. К. Купчинскас . . . . .</b>	<b>63</b>
Некоторые общие особенности клиники лекарственной аллергии . . . . .	67
Клинические проявления. Ю. К. Купчинскас, Б. И. Василяускас . . . . .	70
Исследование крови. Ю. К. Купчинскас, Б. И. Василяускас . . . . .	77
Изменение реактивности. Ю. К. Купчинскас . . . . .	78
Развитие и течение аллергических проявлений. Ю. К. Купчинскас . . . . .	84
Состояние сенсibilизации. Ю. К. Купчинскас . . . . .	87
Феномен неспецифической повышенной чувствительности кожи. Ю. К. Купчинскас . . . . .	94
Диагностика и классификация лекарственной аллергии. Ю. К. Купчинскас . . . . .	94
Диагностические пробы . . . . .	94
Кожные пробы . . . . .	112
Диагностика лекарственной сенсibilизации . . . . .	116
Диагностика аллергических проявлений . . . . .	381



Классификация лекарственной аллергии . . . . .	118
Лечение и профилактика. Ю. К. Купчинская, Б. И. Василюк . . . . .	125
Общие принципы лечения . . . . .	125
Профилактика медикаментозной аллергии . . . . .	146
<b>Аллергические поражения отдельных органов и систем . . . . .</b>	<b>154</b>
Поражения кожи и слизистых оболочек. Б. И. Василюк . . . . .	154
Крапивница и ангионевротический отек Квинке . . . . .	154
Узловатая и многоформная экссудативная эритема . . . . .	158
Геморрагический васкулит . . . . .	160
Эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) . . . . .	160
Фиксированные дерматиты . . . . .	163
Контактное поражение кожи и слизистых оболочек . . . . .	165
Феномен Артюса — Сахарова . . . . .	168
Лечение аллергических поражений кожи и слизистых оболочек . . . . .	171
Изменения в дыхательной системе. Б. И. Василюк . . . . .	172
Аллергические реакции в верхних дыхательных путях . . . . .	172
Бронхиальная астма и астматический бронхит . . . . .	173
Эозинофильный инфильтрат легких (эозинофильная пневмония) . . . . .	176
Другие изменения в дыхательной системе . . . . .	178
Лечение аллергических изменений дыхательной системы . . . . .	181
Изменения в сердечно-сосудистой системе. Ю. К. Купчинская, Б. И. Василюк . . . . .	182
Перикардит . . . . .	182
Миокардит . . . . .	183
Синдром коронарной болезни . . . . .	185
Поражения типа коллагенозов . . . . .	188
Сочетание аллергии с гипертонией . . . . .	189
Лечение при поражениях сердечно-сосудистой системы . . . . .	192
Изменения органов пищеварения. Б. И. Василюк . . . . .	192
Изменения в ротовой полости . . . . .	192
Гастрит . . . . .	193
Энтероколит . . . . .	195
Острые псевдохирургические синдромы аллергии кишечника . . . . .	197
Лечение при поражениях органов пищеварения . . . . .	199
Изменения в печени, желчных протоках и поджелудочной железе. Б. И. Василюк . . . . .	199
Гепатит и цирроз печени . . . . .	199
Острая желтая дистрофия печени . . . . .	202
Изменения в желчном пузыре и желчных протоках . . . . .	203
Панкреатит . . . . .	203
Изменения в мочеполовой системе. Б. И. Василюк . . . . .	204
Изменения почек . . . . .	204
Изменения мочевого пузыря и мочевыводящих путей . . . . .	205
Изменения в половых органах . . . . .	206
Лечение поражений мочеполовой системы . . . . .	208
Изменения в нервной системе и психике. Б. И. Василюк . . . . .	208
Менингит, энцефалопатия и энцефалит . . . . .	208
Невралгии и периферические невриты . . . . .	210
Нарушения психики . . . . .	211
Лечение повреждений нервной системы и психики . . . . .	212
Изменения в крови. Б. И. Василюк . . . . .	212
Лейкемоидная реакция и острый лейкоз . . . . .	212
Лейкопения и агранулоцитоз . . . . .	213
Анемия . . . . .	215
Изменения числа тромбоцитов . . . . .	215
Панцитопения и панмиелофтиз . . . . .	216
Лечение при поражении крови . . . . .	219



113	Анафилактические реакции и шок. Ю. К. Купчинскас, Б. И. Васи-	
125	ляускас . . . . .	220
125	Лечение больных анафилактическим шоком. Б. И. Василяускас	226
146		
154	Реакция типа сывороточной болезни и псевдосепсис. Б. И. Василя-	
	ускас . . . . .	229
154	Побочные действия лекарств неаллергической природы . . . . .	232
154	Метаболические и токсические осложнения. В. В. Кемпинскас . . . . .	232
158	Кожа . . . . .	237
160	Органы дыхания . . . . .	240
160	Органы кровообращения . . . . .	241
163	Органы пищеварения . . . . .	245
165	Почки и водно-солевой обмен . . . . .	251
168	Нервная система и психические процессы . . . . .	257
171	Органы зрения и слуха . . . . .	263
172	Эндокринные железы . . . . .	266
172	Кровь и кроветворение . . . . .	269
173	Фармакогенетические осложнения. В. В. Кемпинскас . . . . .	272
176	Энзимопатии . . . . .	273
178	Гемолитические и метгемоглобинемические кризы . . . . .	276
181	Тератогенез . . . . .	279
	Канцерогенез . . . . .	285
182	Осложнения по несовместимости. В. В. Кемпинскас . . . . .	294
182	Инфекционные осложнения. В. В. Кемпинскас . . . . .	307
183	Чувствительность и изменчивость микроорганизмов . . . . .	312
185	Дисбактериоз, суперинфекция, госпитализм . . . . .	316
188	Кандидамикоз . . . . .	330
189	Профилактика инфекционных осложнений . . . . .	332
192	Побочное действие лекарств неврогенного происхождения. Ю. К. Куп-	
192	чинскас . . . . .	339
192	Осложнения, вызванные прекращением дачи лекарств. Ю. К. Куп-	
193	чинскас . . . . .	343
195	Синдром отмены . . . . .	343
197	Синдром отмены при кортикостероидной терапии . . . . .	343
199	Хронический синдром отмены или хроническая недостаточность	
	надпочечников . . . . .	345
	Синдром отмены при лечении антикоагулянтами . . . . .	346
	Синдром абстиненции . . . . .	348
199	Некоторые вопросы профилактики побочного действия лекарств.	
202	Ю. К. Купчинскас . . . . .	352
203	Литература . . . . .	364
203		
204		
204		
205		
206		
208		
208		
208		
210		
211		
212		
212		
213		
215		
215		
216		
219		



КУПЧИНСКАС ЮОЗАС КАЗЕВИЧ,  
ВАСИЛЯУСКАС БЕНЬЯМИНАС ИОНАС,  
КЕМПИНСКАС ВОЛЬДЕМАРАС ВОЛЬДЕМА-  
РОВИЧ

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

Редактор *О. А. Стоянова*  
Техн. редактор *А. М. Миронова*  
Корректор *А. К. Карпова*  
Художественный редактор *А. Э. Казаченко*  
Переплет художника *В. Шаповалова*

---

Сдано в набор 24/II 1972 г. Подписано к печати 4/VII 1972 г. Формат бумаги 60×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub> Печ. л. 24,0+0,125 печ. л. вкл. (условных 24,125 л.) 26,41 уч.-изд. л. Бум. тип. № 2. Тираж 16 000 экз. МН-79.

---

Издательство «Медицина».  
Москва, Петроверигский пер., 6/8  
Заказ 159. 11-я типография Главполиграфпрома Комитета по печати при Совете Министров СССР.  
Москва, Нагатинская ул., д. 1.  
Цена 1 р. 83 к.











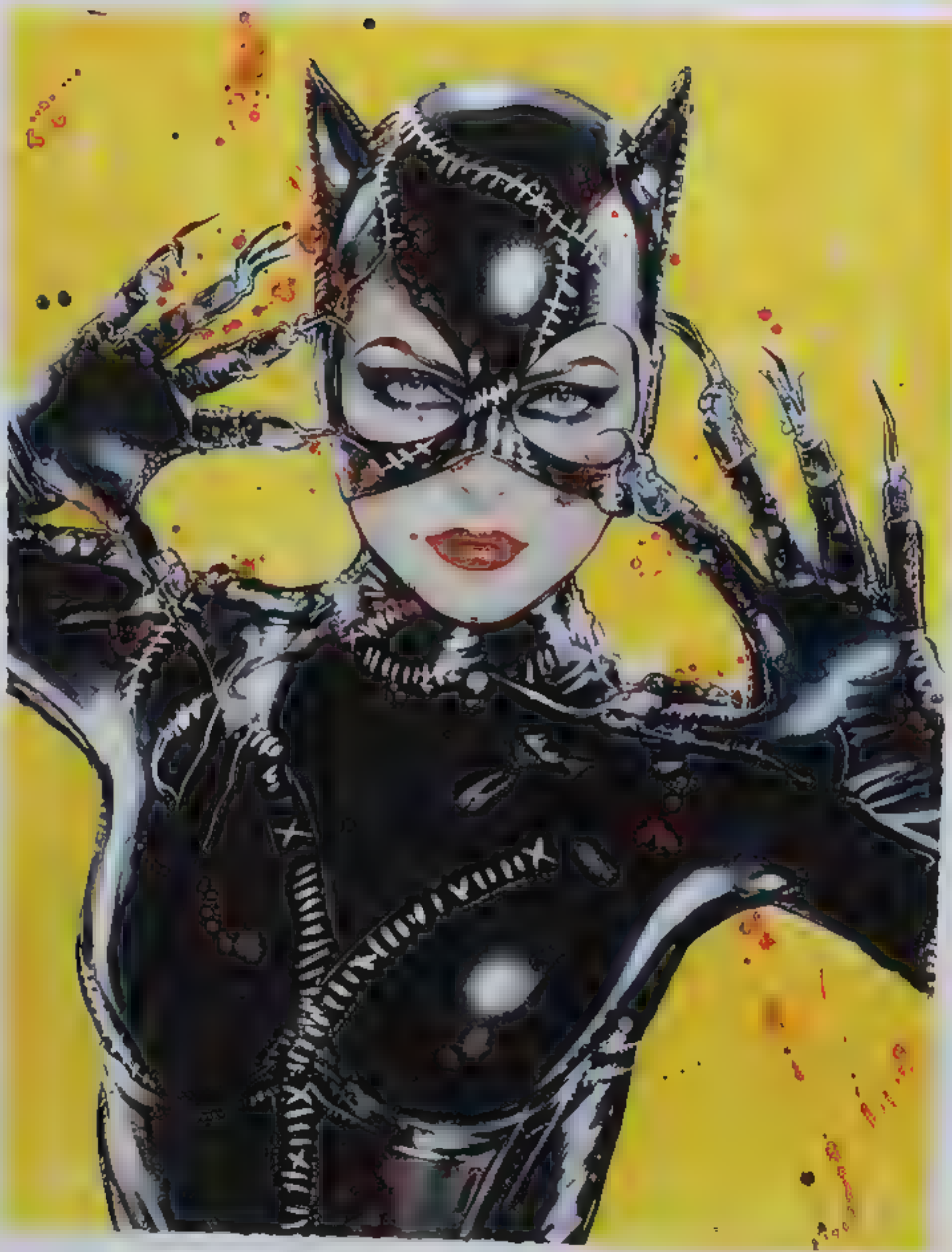
# ПОБОЧНОЕ ДѢЙСТВІЕ ЛІКАПРО

*Is there any other information about the*













THE DEADWOOD HEAD

THUR

10:00 PM

AMC



































**ВСЕГДА  
не верьте  
тому что  
кажется,  
верьте  
ТОЛЬКО  
доказательствам.**



PIC•COLLAGE

**Чарльз Диккенс. «Большие надежды» 1861 г.**